


2009 -03- 17

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ALZDONE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALZDONE, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ALZDONE, 5 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletkę zawiera 5 mg donepezylu chlorowodorku (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 4,56 mg wolnego donepezylu.

Substancja pomocnicza: 79,32 mg laktozy jednowodnej w jednej tabletkę powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Tabletkę 5 mg: białe, okrągłe tabletkę powlekane o średnicy około 7,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ALZDONE stosuje się w leczeniu objawowym łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Osoby dorosłe/osoby w podeszłym wieku

Dawka początkowa wynosi 5 mg/dobę (podawana raz na dobę). Produkt leczniczy ALZDONE należy przyjmować doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed snem. Podawanie dawki 5 mg/dobę należy kontynuować przez co najmniej jeden miesiąc, co pozwoli ocenić kliniczną skuteczność leczenia oraz uzyskać stan stacjonarny stężenia donepezylu chlorowodorku. Po ocenie klinicznej leczenia trwającego jeden miesiąc z zastosowaniem dawki 5 mg/dobę, dawkę produktu leczniczego ALZDONE można zwiększyć do 10 mg/dobę (podawaną raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. W badaniach klinicznych nie oceniano działania dawek wyższych niż 10 mg/dobę.

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być przeprowadzone zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem można podjąć tylko wtedy, gdy możliwa jest regularna kontrola przyjmowania

produktu leczniczego przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie terapeutyczne produktu leczniczego. Dlatego należy regularnie przeprowadzać ocenę korzyści terapeutycznej donepezylu. Jeśli zanikną oznaki korzystnego działania terapeutycznego, należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego. Nie można przewidzieć osobniczej wrażliwości pacjenta na terapię donepezylem.

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe zmniejszenie się korzystnych skutków leczenia produktem leczniczym ALZDONE.

Niedoczynność nerek i wątroby

Podobny schemat dawkowania produktu leczniczego można stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, ponieważ niewydolność nerek nie wpływa na klirens donepezylu chlorowodoru.

Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycję na działanie produktu leczniczego u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększenie dawki powinno wynikać z indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci

Produkt leczniczy ALZDONE nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy ALZDONE jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na donepezylu chlorowodorek, pochodne piperydiny lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano stosowania donepezylu u pacjentów z ciężką postacią otępienia w chorobie Alzheimera, z innymi rodzajami otępienia lub z innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. pogorszenie funkcji poznawczych związanych z wiekiem).

Znieczulenie: Donepezylu chlorowodorek, który jest inhibitorem cholinesterazy, może nasilać zwiotczenie mięśni podczas znieczulenia ogólnego wywołane przez leki z grupy pochodnych sukcynylocholiny.

Choroby sercowo-naczyniowe: Ze względu na swoje działanie farmakologiczne inhibitory cholinesterazy mogą wywierać wpływ wagotoniczny na częstość pracy serca (np. powodować bradykardię). Może być to szczególnie istotne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, takimi jak: blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

Istnieją również doniesienia o omdleniach i napadach drgawkowych. Podczas badania takich pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość bloku sercowego lub zahamowania czynności węzła zatokowo-przedsionkowego.

Choroby układu pokarmowego: Pacjenci o zwiększonym ryzyku rozwoju wrzodów, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani w kierunku choroby wrzodowej. W badaniach klinicznych donepezylu nie stwierdzono jednak, w porównaniu z placebo, zwiększenia częstości zapadania na chorobę wrzodową ani krwawień z przewodu pokarmowego.

Choroby układu moczowo-płciowego: Cholinomimetyki mogą powodować niedrożność ujścia pęcherza moczowego, chociaż w badaniach klinicznych donepezylu takiego działania nie zaobserwowano.

Choroby układu nerwowego: Napady drgawkowe: Uważa się, że cholinomimetyki mogą w pewnym stopniu przyczyniać się do wystąpienia uogólnionych napadów drgawkowych. Napady drgawkowe mogą być jednak również objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Choroby płuc: Z uwagi na działanie cholinomimetyczne inhibitorów cholinesterazy należy zachować ostrożność, przepisując je pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Nie należy podawać donepezylu chlorowodoru jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby: Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produktu leczniczego nie powinni przyjmować pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

Umieralność w badaniach klinicznych nad otępieniem naczyniowym

Przeprowadzono trzy badania kliniczne, które trwały 6 miesięcy, z udziałem osób spełniających kryteria NINDS-AIREN dotyczące prawdopodobnego lub możliwego wystąpienia otępienia naczyniowego (ON). Kryteria NINDS-AIREN pozwalają zidentyfikować pacjentów, u których otępienie jest spowodowane wyłącznie zaburzeniami naczyniowymi i wykluczyć pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu współczynniki umieralności wynosiły 2/198 (1,0%) dla 5 mg donepezylu chlorowodoru, 5/206 (2,4%) dla 10 mg donepezylu chlorowodoru i 7/199 (3,5%) dla placebo. W drugim badaniu współczynniki umieralności wynosiły 4/208 (1,9%) dla 5 mg donepezylu chlorowodoru, 3/215 (1,4%) dla 10 mg donepezylu chlorowodoru i 1/193 (0,5%) dla placebo. W trzecim badaniu współczynnik umieralności wyniósł 11/648 (1,7%) dla 5 mg donepezylu chlorowodoru i 0/326 (0%) dla placebo. We wszystkich trzech badaniach ON średni współczynnik umieralności dla grupy przyjmującej donepezylu chlorowodorek (1,7%) był liczbowo wyższy niż w grupie przyjmującej placebo (1,1%). Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. Większość zdarzeń śmiertelnych, zarówno u pacjentów przyjmujących

donepezylu chlorowodorek, jak i placebo, spowodowane było zaburzeniami naczyniowymi, których można się spodziewać u pacjentów w podeszłym wieku z chorobą naczyniową. Analiza wszystkich ciężkich zaburzeń naczyniowych powodujących śmierć lub nie, nie wykazała różnicy w częstości występowania tych zdarzeń w grupie przyjmującej donepezylu chlorowodorek w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

Analiza wyników badań dotyczących choroby Alzheimera (n=4146) oraz badań dotyczących choroby Alzheimera i innych rodzajów otępienia, w tym badań dotyczących otępienia naczyniowego (liczba wszystkich przypadków n=6888) wskazuje, że współczynnik umieralności w grupach placebo był liczbowo wyższy, niż wskaźnik w grupach przyjmujących donepezylu chlorowodorek.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Donepezylu chlorowodorek i (lub) żaden z jego metabolitów nie hamuje u ludzi metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny i digoksyny. Jednoczesne podawanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm donepezylu chlorowodoru. Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie donepezylu biorą udział izoenzymy 3A4 cytochromu P450 i w mniejszym stopniu izoenzymy 2D6. Badania *in vitro* wykazały, że ketokonazol i chinidyna, inhibitory odpowiednio CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Dlatego powyższe i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu prowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, ketokonazol zwiększał średnie stężenie donepezylu o około 30%. Leki pobudzające obydwie izoenzymy, takie jak: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol zmniejszają stężenie donepezylu. Ponieważ nie wiadomo do jakiego stopnia hamują lub pobudzają, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych leków z donepezylem. Donepezylu chlorowodorek może zaburzać działanie leków antycholinergicznym. Możliwe jest również działanie synergiczne w przypadku jednoczesnego stosowania takich leków jak: sukcyńlocholiny, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, agonistów cholinergicznym lub leków beta-adrenolitycznym wpływających na układ przewodzący serca.

4.6 Cięża i laktacja

Cięża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, natomiast stwierdzono toksyczny wpływ na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Nie należy stosować produktu leczniczego ALZDONE w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja

Donepezyl jest wydzielany do mleka u szczurów. Nie wiadomo, czy donepezylu chlorowodorek jest wydzielany do mleka ludzkiego, nie prowadzono również badań z

udziałem kobiet karmiących piersią. Kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Donepezyl ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ostępienie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponadto, donepezyl może powodować uczucie zmęczenia, zawroty głowy i kurcze mięśni, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Lekarz prowadzący powinien regularnie oceniać zdolność pacjenta z chorobą Alzheimera przyjmującego donepezyl do dalszego prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane zgłaszane częściej niż w pojedynczych przypadkach, pogrupowane wg klasyfikacji układów narządowych oraz wg częstości występowania.

Klasyfikacja układów narządowych	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne		Omamy** Pobudzenie** Zachowanie agresywne**		
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia* Zawroty głowy Bezsenna	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-

				komorowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia żołądkowe	Krwotok- żołądkowo- jelitowy Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Zmęczenie Ból		
Badania diagnostyczne			Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej we krwi	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Wypadki		

* U pacjentów badanych w kierunku omdleń lub napadów drgawkowych należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku serca lub długich zahamowań zatokowych (patrz punkt 4.4).

** Omamy, pobudzenie i zachowania agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

*** W przypadkach niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu ALZDONE.

4.9 Przedawkowanie

Szacunkowa mediana dawki śmiertelnej donepezylu chlorowodoru po jednokrotnym podaniu doustnym u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 i 32 mg/kg masy ciała lub około 225- i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego, obejmujące zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, depresję oddechową, ślinotok, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni i obniżoną temperaturę powierzchni ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przełomu cholinergicznego, charakteryzującego się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, potliwością, bradykardią, niedociśnieniem, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest postępujące osłabienie mięśni, mogące prowadzić do śmierci w razie osłabienia mięśni oddechowych.

Tak jak w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć ogólne leczenie objawowe podtrzymujące czynności życiowe. W razie przedawkowania produktu leczniczego ALZDONE, można podać jako antidotum trzeciorzędowe leki antycholinergiczne, takie jak atropina. Zaleca się podawanie dożylnie siarczanu atropiny stopniowo zwiększając dawki do uzyskania pożądanego efektu: dawka początkowa 1,0 do 2,0 mg dożylnie, a następne dawki w zależności od odpowiedzi klinicznej. Opisywano nietypowe zmiany ciśnienia krwi i częstości pracy serca po podaniu innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirolan. Nie zbadano, czy możliwe jest usunięcie z organizmu donepezylu chlorowodoru i (lub) jego metabolitów przez dializę (hemodializę, dializę otrzewnową lub hemofiltrację).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu, antycholinesteraza.

Kod ATC: N06DA02

Donepezylu chlorowodorek jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu rozkładającego acetylocholinę w mózgu. *In vitro* donepezylu chlorowodorek jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinesterazy, enzymu występującego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych u pacjentów cierpiących na otępienie w chorobie Alzheimera podawanie pojedynczych dawek dobowych donepezylu chlorowodoru wynoszących 5 mg i 10 mg powodowało w stanie stacjonarnym zahamowanie aktywności acetylocholinesterazy (mierzone w błonach erytrocytów) o 63,6% oraz o 77,3%, jeśli pomiaru dokonywano po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie aktywności acetylocholinesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez donepezylu chlorowodorek jest skorelowane ze zmianami

wyników w czulej skali ADAS-cog mierzącej wybrane elementy aktywności poznawczej. Nie badano wpływu donepezylu chlorowodoru na zmianę obrazu neuropatologicznego choroby. Nie można więc uważać, że donepezylu chlorowodorek ma jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

Skuteczność leczenia donepezylu chlorowodorkiem badano w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających po 6 miesięcy oraz w 2 badaniach trwających rok.

W badaniach trwających 6 miesięcy oceniano skuteczność leczenia donepezylem na koniec terapii za pomocą kombinacji trzech metod: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawcze pacjenta), skali Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (służącej do oceny ogólnego funkcjonowania pacjenta na podstawie klinicznego wywiadu z uwzględnieniem obserwacji opiekuna) oraz skali Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (mierzącej zdolność funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym, oceniającej zainteresowania i możliwość samodzielnego funkcjonowania).

Pacjentów spełniających poniższe kryteria zaliczano do grupy chorych odpowiadających na leczenie.

Odpowiedź na leczenie = poprawa o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog

Brak pogorszenia w skali CIBIC +

Brak pogorszenia w skali Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

	Odpowiedź na leczenie (%)	
	Pacjenci, którzy przystąpili do leczenia n=365	Pacjenci, którzy ukończyli badanie n=352
Grupa przyjmująca placebo	10%	10%
Grupa przyjmująca donepezyl 5mg	18%*	18%*
Grupa przyjmująca donepezyl 10 mg	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

Donepezyl powoduje zależne od dawki i statystycznie istotne zwiększenie odsetka pacjentów, u których stwierdzano pozytywną odpowiedź kliniczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie około 3 do 4 godzin po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu i pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, z czego wynika, że wielokrotne podanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 3 tygodni leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenia donepezylu chlorowodoru w osoczu i związane z tym właściwości farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie donepezylu chlorowodoru.

Dystrybucja: Donepezylu chlorowodorek w około 95% wiąże się z białkami osocza. Nieznany jest stopień związania z białkami osocza aktywnego metabolitu 6-O-demetyldonepezylu. Dystrybucja donepezylu chlorowodoru do różnych tkanek nie została dokładnie poznana. Jednak w badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników płci męskiej o zbliżonej masie ciała, po 240 godzinach od podania pojedynczej dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego izotopem węgla ^{14}C , nie odzyskano około 28% znakowanego węgla. Oznacza to, że donepezylu chlorowodorek i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie dłużej niż 10 dni.

Metabolizm/Wydalenie: Donepezylu chlorowodorek jest zarówno wydalany w niezmienionej postaci w moczu, jak również metabolizowany przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zidentyfikowano. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego izotopem węgla ^{14}C , poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w postaci niezmienionego donepezylu chlorowodoru (30%), 6-O-demetyldonepezylu (11% - jedyny metabolit o działaniu podobnym do donepezylu chlorowodoru), cis-donepezylu N-tlenku (9%), 5-O-demetyldonepezylu (7%) i 5-O-demetyldonepezylu sprzężonego z kwasem glukuronowym (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności stwierdzono w moczu (17% w postaci niezmienionego donepezylu), a 14,5% stwierdzono w kale, co wskazuje, że biotransformacja i wydalanie z moczem stanowi główną drogę wydalania produktu leczniczego. Brak danych wskazujących na krążenie jelitowo-wątrobowe donepezylu chlorowodoru i (lub) jego metabolitów.

Stężenia donepezylu w osoczu zmniejszają się wraz z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu w wywiadzie nie mają istotnego klinicznie wpływu na stężenia donepezylu chlorowodoru w osoczu. Nie badano farmakokinetyki donepezylu u zdrowych osób w wieku podeszłym ani u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera lub demencją naczyniową. Średnie stężenia donepezylu w osoczu u tych pacjentów były jednak zbliżone do stężeń donepezylu u młodych zdrowych ochotników.

Stężenia donepezylu chlorowodoru w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby były podwyższone; średnie AUC o 48%, a średnie wartości C_{max} o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że donepezyl rzadko wywiera inne działania niż zamierzone działanie farmakologiczne związane z pobudzeniem układu cholinergicznego (patrz punkt 4.9). Donepezyl nie wykazywał właściwości mutagennych w badaniach mutacji komórek bakterii i ssaków. W wyraźnie toksycznych dla komórek stężeniach, przekraczających ponad 3000 razy stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym, obserwowano w badaniach *in vitro* działania klastogenne donepezylu. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy nie zaobserwowano żadnych działań klastogennych ani genotoksycznych. Długoterminowe badania rakotwórczości nie wykazały potencjału onkogenego u szczurów ani u myszy.

Donepezylu chlorowodorek nie wpływał na płodność szczurów i nie wykazywał działania teratogenne u szczurów i królików, jednak podawany ciężarnym szczurom w dawkach 50-krotnie wyższych niż dawki stosowane u ludzi wpływał nieznacznie na częstość porodów martwych płodów i wczesną przeżywalność młodych (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry White 02H28525:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry (Blistry PWC-PE-PWDC/Aluminium).

Wielkości opakowań: 28 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne „UNIA” Spółdzielnia Pracy
ul. Chłodna 56/60
00-872 Warszawa
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15647

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

04.06.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.06.2009 r.