

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem farmakologicznym
2009-06-02

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alzepezil, 5 mg, tabletki powlekane
Alzepezil, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 5 mg tabletki zawiera 5 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 4,56 mg donepezylu.
Każda 10 mg tabletki zawiera 10 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 9,12 mg donepezylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACETYCZNA

Tabletki powlekane.

5 mg tabletki powlekane: białe lub prawie białe, bez zapachu lub prawie bez zapachu, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z napisem E 381 po jednej stronie.

10 mg tabletki powlekane: białe lub prawie białe, bez zapachu lub prawie bez zapachu, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z napisem E 382 po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Alzepezil jest wskazany w objawowym leczeniu łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli /pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg na dobę. Chlorowodorek donepezylu należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed udaniem się na spoczynek. Stosowanie dawki 5 mg na dobę należy utrzymywać co najmniej przez miesiąc, aby móc ocenić skuteczność preparatu oraz by uzyskać stężenie stacjonarne donepezylu we krwi. Po ocenie skuteczności po pierwszym miesiącu leczenia dawkę 5 mg na dobę, dawkę chlorowodoru donepezylu można zwiększyć do 10 mg na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

Leczenie powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu choroby Alzheimera. Rozpoznanie powinno być postawione zgodnie z akceptowanymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem należy rozpocząć tylko wówczas jeśli opiekun jest w stanie regularnie kontrolować przyjmowanie leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące może być prowadzone do czasu gdy stanowi korzyść dla pacjenta. Z tego względu należy regularnie oceniać skuteczność kliniczną donepezylu. Przy braku dowodów na korzyści

kliniczne należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi na donepezyl.

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe zanikanie korzystnych efektów działania chlorowodoru donepezylu. Nie stwierdzono efektu z odbicia po nagłym odstawieniu leczenia

Pacjenci z niewydolnością wątroby / nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można stosować podobny schemat dawkowania, ponieważ wydalanie chlorowodoru donepezylu nie zależy od czynności nerek. Ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji na lek (patrz punkt 5.2) u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, zaleca się zwiększanie dawki w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych odnośnie stosowania leku u chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci

Chlorowodorek donepezylu nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Alzepezil jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na chlorowodorek donepezylu, pochodne piperydyny lub którykolwiek ze składników preparatu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono jeszcze skuteczności chlorowodoru donepezylu u pacjentów z zaawansowaną chorobą Alzheimera, innymi rodzajami demencji, innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. zaburzeń poznawczych związanych z wiekiem).

Anestezja

Chlorowodorek donepezylu jako inhibitor cholinesterazy może podczas znieczulenia nasilać zwióczenie mięśni wywołane sukcyńlocholiną lub jej pochodnymi.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagońniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia). To działanie może być szczególnie istotne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi nadkomorowymi zaburzeniami przewodzenia, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy. Istnieją doniesienia o omdleniach i drgawkach. U takich pacjentów należy brać pod uwagę możliwość bloku sercowego lub wydłużenia czasu pobudzeń zatokowych.

Dolegliwości żołądkowo-jelitowe

Pacjenci z grup zwiększonego ryzyka rozwoju choroby wrzodowej, tzn. osoby z chorobą wrzodową w wywiadzie lub leczone obecnie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) powinny być monitorowane pod kątem ewentualnych objawów. Jednakże badania kliniczne z chlorowodorkiem donepezylu nie wykazały w porównaniu do placebo wzrostu częstości występowania wrzodów trawiennych ani krwawień z przewodu pokarmowego.

Dolegliwości układu moczowo-płciowego

Jakkolwiek nie obserwowano tego w badaniach klinicznych z chlorowodorkiem donepezylu, cholinomimetyki mogą hamować odpływ moczu z pęcherza.

Dolegliwości neurologiczne

Uważa się, że cholinomimetyki mogą powodować uogólnione drgawki, jednakże napady drgawkowe mogą być też przejawem choroby Alzheimera. Cholinomimetyki mogą też nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Dolegliwości układu oddechowego

Ze względu na działanie cholinomimetyczne inhibitory cholinesterazy należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których stwierdzono astmę lub przewlekłą chorobę oskrzelowo-płucną.

Należy unikać podawania produktu Alzepezil jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby

Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

Umieralność ogólna w badaniach klinicznych nad otępieniem naczyniopochodnym

Przeprowadzono trzy badania kliniczne trwające 6 miesięcy. Badano w nich osoby spełniające kryteria NINDS-AIREN świadczące o prawdopodobnym lub możliwym wystąpieniu otępienia naczynioruchowego (VaD). Kryteria NINDS-AIREN stosuje się do identyfikacji pacjentów, u których demencja wydaje się być wywołana wyłącznie przez czynniki naczyniowe oraz do wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera.

W pierwszym badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,0% (2/198) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg na dobę, 2,4% (5/206) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 10 mg na dobę oraz 3,5% (7/199) wśród pacjentów, którym podawano placebo. W drugim badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,9% (4/208) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg na dobę, 1,4% (3/215) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 10 mg na dobę oraz 0,5% (1/193) wśród pacjentów, którym podawano placebo. W trzecim badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,7% (11/648) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg na dobę oraz 0% (0/326) wśród pacjentów, którym podawano placebo.

Umieralność ogólna w tych trzech badaniach VaD w grupie leczonej chlorowodorkiem donepezylu była liczbowo wyższa (i wynosiła 1,7%) niż w grupie, której podawano placebo (1,1%), jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie. Większość zgonów u pacjentów przyjmujących albo chlorowodorek donepezylu, albo placebo wydaje się wynikać z różnych przyczyn o podłożu naczyniowym, czego można było się spodziewać w takiej populacji osób w podeszłym wieku z chorobą naczyń jako chorobą zasadniczą. Analiza wszystkich ciężkich incydentów naczyniowych zakończonych zgonem jak i nie zakończonych zgonem nie wykazała różnic w częstości ich występowania w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. W zestawieniu badań dotyczących choroby Alzheimera (n = 4146) oraz badań obejmujących chorobę Alzheimera i otępienie naczyniopochodne (całkowita liczba pacjentów = 6888) umieralność ogólna w grupie przyjmującej placebo była liczbowo wyższa niż w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek donepezylu i(lub) jego metabolity nie hamują u ludzi metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny. Metabolizm chlorowodorku donepezylu nie zmienia się pod wpływem jednoczesnego podawania digoksyny ani cymetydyny.

Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie donepezylu biorą udział izoenzymy cytochromu P450: 3A4 i, w mniejszym stopniu, 2D6. Badania interakcji *in vitro* wykazują, że ketokonazol i chinidyna, inhibitory – odpowiednio – CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Z tego względu te i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol czy erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników ketokonazol zwiększał średnie stężenia donepezylu o około 30%. Induktory enzymatyczne, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol mogą zmniejszać stężenie donepezylu. Ponieważ stopień działania hamującego oraz pobudzającego nie jest znany, należy zachować ostrożność w przypadku podawania leków w takich skojarzeniach.

Chlorowodorek donepezylu może wchodzić w interakcję z lekami posiadającymi aktywność antycholinergiczną. Istnieje też możliwość synergistycznego działania przy jednoczesnym podawaniu takich leków jak sukcyńlocholina, inne leki hamujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, cholinomimetyki lub leki beta-adrenolityczne wpływające na układ przewodzący serca.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania chlorowodorku donepezylu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego, ale wykazano toksyczność okołoporodową (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Alzepezil nie powinien być stosowany w ciąży, jeśli nie jest to absolutnie konieczne.

Laktacja

Donepezyl przenika do mleka szczurów. Nie jest wiadome, czy donepezyl przenika do mleka ludzkiego, nie prowadzono również badań z udziałem kobiet karmiących. Z tego powodu kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

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

Donepezyl ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Demencja może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. Ponadto, donepezyl może wywoływać zmęczenie, zawroty głowy i kurcze mięśni, zwykle podczas rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki.

Lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać zdolność pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi skomplikowanych maszyn i urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane to biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenna. Często zgłaszano zawroty głowy, bóle głowy, wypadki i przeziębienie. W większości przypadków objawy te ustępowały po zakończeniu leczenia.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane częściej niż jako jednostkowe przypadki, pogrupowane narządami i układami oraz według częstości występowania. Częstości występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10.000$), nie znane (nie można ich ustalić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Badania diagnostyczne			Niewielki wzrost stężenia mięśniowej kinazy kreatynowej w osoczu	
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia* Zawroty głowy Bezsenna	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, Nudności	Wymioty Zaburzenia gastryczne	Krwawienia z przewodu pokarmowego Wrzody żołądka i dwunastnicy	

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja		
Zakażenia i zarażenia posożytnicze		Przeziębienie		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Wypadki		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Znużenie Bóle		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			-	Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***
Zaburzenia psychiczne		Halucynacje** Pobudzenie** Zachowania agresywne **		

* w badaniu pacjentów po omdleniach lub drgawkach należy brać pod uwagę możliwość bloku sercowego lub wydłużenia czasu pobudzeń zatokowych (patrz punkt 4.4).

** halucynacje, podniecenie i zachowania agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia.

*** w przypadkach niewyjaśnionej niewydolności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu Alzepezil.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana średnia dawka śmiertelna chlorowodoru donepezylu oznaczona po jedнокrotnym doustnym podaniu dawki u myszy wynosi 45 mg/kg, a u szczurów 32 mg/kg lub odpowiednio około 225-krotność i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego. Obejmowały one: zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, zapaść oddechową, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni oraz obniżenie temperatury powierzchni ciała.

Przedawkowanie inhibitorów acetylocholinesterazy może doprowadzić do przełomu cholinergicznego charakteryzującego się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem, bradykardią, niedociśnieniem, zapaścią oddechową, omdleniem i drgawkami. Może dojść do narastającego osłabienia mięśni, które – jeśli obejmie mięśnie oddechowe, może być przyczyną śmierci.

Jak w każdym przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jako antidotum na przedawkowanie produktu Alzepezil można podać trzeciorzędowe leki przeciwcholinergiczne, takie jak atropina. Zaleca się dożylnie podawanie siarczanu atropiny: początkowo w dawce 1 mg do 2 mg dożylnie, a następnie w zależności od reakcji klinicznej. W przypadku innych cholinomimetyków opisywano atypowe zmiany ciśnienia i częstości pracy serca, jeśli były podawane jednocześnie z

czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirołan. Nie jest znana możliwość usunięcia chlorowodoru donepezylu i (lub) jego metabolitów drogą dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu, inhibitory cholinesterazy,
Kod ATC: N06DA02

Chlorowodorek donepezylu jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu rozkładającego cholinesterazę w mózgu. *In vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butylocholinesteraza, enzym obecny głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Alzheimera, podawanie chlorowodoru donepezylu raz dziennie w dawce 5 mg lub 10 mg prowadziło do hamowania acetylocholinesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6 % i o 77,3%, jeśli pomiaru dokonywano po podaniu leku. Wykazano, że hamowanie acetylocholinesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez chlorowodorek donepezylu jest skorelowane ze zmianami w ADAS-cog, czułej skali mierzącej wybrane parametry aktywności poznawczej. Wpływ chlorowodoru donepezylu na zmianę przebiegu podłoża neuropatologicznego nie był badany. Z tego względu nie można uważać, że chlorowodorek donepezylu ma jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

Skuteczność leczenia donepezylem była badana w czterech badaniach kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających po 6 miesięcy oraz 2 badaniach trwających rok.

W sześciomiesięcznym badaniu po zakończeniu leczenia donepezylem przeprowadzono analizę z zastosowaniem trzech metod oceny skuteczności: ADAS-cog (miara zdolności poznawczych), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (Skala wrażenia zmiany oparta na klinicznym wywiadzie uwzględniającym ocenę opiekuna – służy do oceny ogólnego funkcjonowania) oraz Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (Podskala Codziennych Czynności Klinicznej Oceny Otepienia – mierząca zdolność do samodzielnego funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym oraz oceniająca zainteresowania i możliwość samodzielnego funkcjonowania).

Pacjenci, którzy spełniają wymienione poniżej kryteria zostali ocenieni jako pozytywnie reagujący na leczenie.

Odpowiedź na leczenie = poprawa o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog., i brak pogorszenia w CIBIC, i brak pogorszenia w Activities of Daily Living Schedule of the Clinical Dementia Rating Scale.

	% pacjentów odpowiadających na leczenie	
	Populacja leczona n = 365	Populacja oceniana n = 352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa donepezyl HCl 5 mg	18%*	18%*
Grupa donepezyl HCl 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Chlorowodorek donepezylu zależnie od dawki statystycznie znamienne, zwiększa odsetek pacjentów ocenianych jako pozytywnie odpowiadających na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia leku w osoczu obserwowano po około 3 do 4 godzinach od podania doustnego. Stężenia w osoczu oraz pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, dlatego wielokrotne podawanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenia chlorowodoru donepezylu i właściwości farmakodynamiczne leku wykazują jedynie niewielkie wahania w ciągu doby.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu w około 95% wiąże się białkami osocza. Stopień wiązania czynnego metabolitu, 6-O-dezmetyldonepezylu, jest nieznan. Dystrybucja chlorowodoru donepezylu do różnych tkanek ciała nie była szczegółowo badana. Jednakże w badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników płci męskiej, po 24 godzinach od jednorazowego podania 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego węglem ^{14}C , około 28% znakowanego promieniotwórczo związku pozostało nie wydalone. Świadczy to o tym, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą utrzymywać się w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/Wydalenie

Chlorowodorek donepezylu jest wydalany zarówno z moczem w postaci niezmienionej jak i metabolizowany przez enzymy cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego węglem ^{14}C , poziom radioaktywności w osoczu wyrażony jako procent podanej dawki był obecny głównie w postaci niezmienionej jako chlorowodorek donepezylu (30%), 6-O-dezmetylo donepezylu (11% - jedyny metabolit wykazujący aktywność zbliżoną do chlorowodoru donepezylu), cis-N-tlenek donepezylu (9%), 5-O-dezmetylo donepezyl (7%) i glukuronid 5-O-dezmetylo donepezylu (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności stwierdzono w moczu (17% jako niezmieniony donepezyl) a 14,5% w kale, co sugeruje biotransformację i wydalenie z moczem jako główne drogi eliminacji. Brak jest danych wskazujących na krążenie wrotne jelitowo-wątrobowe chlorowodoru donepezylu i (lub) któregośkolwiek z jego metabolitów.

Stężenie donepezylu w osoczu zmniejsza się wraz z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu. Nie prowadzono badań nad farmakokinetyką donepezylu u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z chorobą Alzheimera lub z demencją naczyniopochodną. Jednakże średnie stężenia leku w osoczu pacjentów były zbliżone do tych u młodych, zdrowych ochotników.

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby stężenia donepezylu w osoczu w stanie stacjonarnym były zwiększone: średnie wartości 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 substancja wywiera niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne, czyli zgodne z działaniem cholinomimetycznym (patrz punkt 4.9). Donepezyl nie wykazuje działania mutagennego w badaniach mutacji komórek bakterii i ssaków. W badaniach *in vitro* obserwowano działania klastogenne w przypadku stężeń toksycznych dla komórek i ponad 3000 razy większych niż stężenia obserwowane u ludzi w stanie stacjonarnym. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy nie obserwowano działań klastogennych ani genotoksycznych. W długoterminowych badaniach rakotwórczości nie stwierdzono działania onkogennego u szczurów ani myszy.

Chlorowodorek donepezylu nie ma wpływu na płodność szczurów, nie wykazywał też działania teratogennego u szczurów oraz królików, jednakże podawany ciężarnym szczurom w dawkach 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi wykazywał niewielki wpływ na częstość występowania porodów martwych oraz wczesną przeżywalność młodych (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry Y-1-7000 White: hypromeloza 2910, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 lub 56 tabletek powlekanych w blistrach z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub blistrach z PVC/PVdC/Aluminium umieszczonych w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS PHARMACEUTICALS PLC.

H-1106 Budapest, Keresztúri út 30-38

Węgry

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg - 15813

10 mg - 15814

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

30.07.2009.

10. DATA ZATWIERDZENI LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.07.2009