

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Apo-Doperil, 5 mg, tabletki powlekane

2010 -01- 22

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana leku Apo-Doperil, 5 mg zawiera 5 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 4,56 mg wolnego donepezylu.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna. Każda tabletki o mocy 5 mg zawiera 112,95 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Apo-Doperil, 5 mg: białe lub białawe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie tabletki i „DO” nad cyfrą „5” - po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Apo-Doperil jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnej i umiarkowanie ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli/ pacjenci w podeszłym wieku:

Dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę (podawana raz na dobę). Tabletki należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed snem. Podawanie dawki 5 mg na dobę należy kontynuować przez co najmniej jeden miesiąc, co pozwoli na kliniczną ocenę skuteczności leczenia i uzyskanie stanu równowagi stężenia chlorowodoru donepezylu.

Po ocenie klinicznej leczenia przez miesiąc dawką 5 mg na dobę, dawkę leku można zwiększyć do 10 mg na dobę (podawana raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Brak badań klinicznych dotyczących dawek większych niż 10 mg na dobę.

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być dokonane zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem należy rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest stała kontrola przyjmowania leku przez pacjenta. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie produktu. Ocena korzyści terapeutycznych donepezylu powinna być wykonywana regularnie. Należy rozważyć odstawienie leku, gdy nie występuje już działanie lecznicze. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji pacjenta na donepezyl.

Po przerwaniu leczenia obserwowano stopniowe zmniejszanie się korzystnych skutków leczenia produktem Apo-Doperil.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

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

Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki powinno odbywać się zgodnie z indywidualną tolerancją pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania produktu Apo-Doperil u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci

Produkt Apo-Doperil nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Apo-Doperil jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na chlorowodorek donepezylu, pochodne piperydyny lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie donepezylu u pacjentów z ciężką postacią otępienia w chorobie Alzheimera, innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. pogorszenie funkcji poznawczych związane z wiekiem) nie zostało zbadane.

Znieczulenie:

Donepezyl, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiótczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcynylocholinylu podczas znieczulenia.

Choroby sercowo-naczyniowe:

Z uwagi na działanie farmakologiczne inhibitory esterazy cholinowej mogą wywierać efekt wagotoniczny na częstość akcji serca (np. powodować bradykardię). Ma to szczególne znaczenie u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi zaburzeniami przewodzenia nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy. Informowano o występowaniu omdleń i drgawek. Podczas badania pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku serca lub zahamowania zatokowego.

Choroby żołądka i jelit:

Pacjenci o zwiększonym ryzyku choroby wrzodowej, np. pacjenci z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani w kierunku objawów choroby wrzodowej. W badaniach klinicznych z donepezylem nie wykazano jednak zwiększenia, w porównaniu z placebo, częstości występowania choroby wrzodowej przewodu pokarmowego ani krwawienia z przewodu pokarmowego.

Układ moczowo-płciowy:

Mimo że w badaniach klinicznych z donepezylem nie obserwowano tego działania, cholinomimetyki mogą powodować niedrożność ujścia pęcherza moczowego.

Choroby neurologiczne:

Napady drgawkowe: uważa się, że leki cholinomimetyczne mogą być przyczyną uogólnionych drgawek. Jednak napady drgawkowe mogą być również objawem choroby Alzheimera.

Leki cholinomimetyczne mogą nasilać lub powodować objawy pozapiramidowe.

Choroby płuc:

Z uwagi na działanie cholinomimetyczne należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania inhibitorów cholinesterazy pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Nie należy stosować produktu Apo-Doperil jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby:

Brak danych dotyczących stosowania donepezylu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typ Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Śmiertelność w badaniach klinicznych u pacjentów z otępieniem naczyniopochodnym:

Przeprowadzono trzy badania kliniczne, trwające 6 miesięcy, u pacjentów z prawdopodobnym otępieniem naczyniopochodnym według kryteriów NINDS-AIREN. Kryteria te pomagają rozpoznać pacjentów z otępieniem wyłącznie pochodzenia naczyniowego oraz wykluczyć pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera.

W pierwszym badaniu współczynnik umieralności u pacjentów stosujących chlorowoderek donepezylu w dawce 5 mg na dobę wynosił 2/198 (1%); w dawce 10 mg na dobę – 5/206 (2,4%) oraz w grupie otrzymującej placebo – 7/199 (3,5%).

W drugim badaniu analogiczne wartości wynosiły odpowiednio: 4/208 (1,9%), 3/215 (1,4%) i 1/193 (0,5%).

W trzecim badaniu współczynnik umieralności u pacjentów stosujących 5 mg chlorowodoru donepezylu na dobę wynosił 11/648 (1,7%), a u pacjentów stosujących placebo – 0/326 (0%).

Współczynnik umieralności z trzech badań był większy w grupie pacjentów stosujących chlorowoderek donepezylu (1,7%) niż w grupie placebo (1,1%). Różnica ta nie była jednak znamienna statystycznie. Większość zgonów zarówno u pacjentów stosujących chlorowoderek donepezylu, jak i placebo, nastąpiła z przyczyn pochodzenia naczyniowego, które mogą wystąpić w populacji pacjentów w podeszłym wieku z chorobą naczyniową. Analiza wszystkich ciężkich zdarzeń naczyniopochodnych, w tym także zakończonych zgonem, nie wykazała różnicy w częstości ich występowania w grupie przyjmującej chlorowoderek donepezylu w porównaniu z grupą placebo.

Ogółem w badaniach zbiorczych pacjentów z chorobą Alzheimera (n=4146) oraz po zestawieniu ich z badaniami dotyczącymi innych postaci zespołu otępiennego, w tym otępienia naczyniopochodnego (ogółem n=6888), współczynnik umieralności w grupach placebo był większy niż w grupach stosujących chlorowoderek donepezylu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chlorowoderek donepezylu i (lub)żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny lub digoksyny u ludzi. Jednoczesne stosowanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm chlorowodoru donepezylu. W badaniach *in vitro* wykazano, że w przemianach metabolicznych chlorowodoru donepezylu biorą udział izoenzymy cytochromu P450 – CYP 3A4 oraz w mniejszym stopniu CYP 2D6.

W badaniach interakcji leków wykazano, że ketokonazol (inhibitor CYP 3A4) i chinidyna (inhibitor CYP 2D6) hamują metabolizm chlorowodoru donepezylu *in vitro*. Z tego powodu leki te oraz inne inhibitory CYP 3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna, a także inhibitory CYP 2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu u zdrowych ochotników, ketokonazol zwiększał średnie stężenia donepezylu o około 30%. Leki pobudzające izoenzymy, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol mogą zmniejszać stężenie donepezylu. Ze względu na to, że nie jest znany zakres hamowania ani indukcji, należy zachować ostrożność w przypadku podawania leków w takich skojarzeniach.

Chlorowodorek donepezylu może zaburzać działanie leków cholinolitycznych. Ponadto może wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania sukcynylocholiny, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub agonistów cholinergicznym, lub leków beta-adrenolitycznym wpływającym na układ przewodzący serca.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania chlorowodoru donepezylu u kobiet w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano teratogennego działania chlorowodoru donepezylu, natomiast obserwowano toksyczność przed- i pourodzeniową (patrz punkt 5.3). Nie jest znane ryzyko u ludzi. Apo-Doperil nie powinien być stosowany w ciąży, chyba, że jest to zdecydowanie konieczne.

Laktacja

Chlorowodorek donepezylu przenika do mleka samic szczurów. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany do mleka kobiet karmiących piersią. Brak badań dotyczących stosowania chlorowodoru donepezylu u kobiet karmiących piersią. Nie należy stosować produktu Apo-Doperil w okresie karmienia piersią.

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

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

Otępienie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Ponadto chlorowodorek donepezylu może wywołać uczucie zmęczenia, zawroty głowy i kurcze mięśni, zwłaszcza na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Lekarz powinien regularnie oceniać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn przez pacjenta stosującego chlorowodorek donepezylu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia chlorowodorkiem donepezylu najczęściej występują następujące działania niepożądane: biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane chlorowodoru donepezylu z uwzględnieniem klasyfikacji układów narządów oraz następującej częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Często: przeziębienie.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: jadłowstręt.

Zaburzenia psychiczne:

Często: omamy**, pobudzenie**, agresywne zachowanie**.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: omdlenia*, zawroty głowy*, bezsenność.

Niezbyt często: napady padaczkowe.

Rzadko: objawy pozapiramidowe.

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: bradykardia.

Rzadko: blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: biegunka, nudności.

Często: wymioty, zaburzenia żołądkowe.

Niezbyt często: krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka skórna, świąd.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: kurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Często: nietrzymanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: ból głowy.

Często: uczucie zmęczenia, ból.

Badania diagnostyczne:

Niezbyt często: nieznaczne zwiększenie aktywności formy mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy.

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:

Często: wypadki.

* U pacjentów badanych w kierunku omdleń lub napadów drgawkowych należy rozważyć możliwość wystąpienia bloku serca lub zahamowania zatokowego.

** Halucynacje, pobudzenie oraz zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu stosowania produktu Apo-Doperil.

*** W przypadku niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu Apo-Doperil.

4.9 Przedawkowanie

Przybliżona średnia dawka śmiertelna chlorowodoru donepezylu po jednorazowym podaniu doustnym u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 mg/kg mc. oraz 32 mg/kg mc. lub około 225- i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg na dobę. U zwierząt występowały zależne od dawki objawy pobudzenia układu cholinergicznego, włączając zmniejszenie ruchliwości spontanicznej, przyjmowanie pozycji odwróconej, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, zapaść oddechową, ślinotok, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni i obniżenie temperatury ciała.

Przedawkowanie inhibitorów esterazy cholinowej może powodować występowanie przełomu cholinergicznego, którego objawami są silne nudności, wymioty, ślinotok, nadmierne pocenie się,

bradykardia, hipotonia, depresja oddechowa, zapaść i drgawki. Może także wystąpić nasilające się osłabienie mięśni, które może prowadzić do śmierci w przypadku osłabienia mięśni oddechowych.

Podobnie, jak w każdym innym przypadku przedawkowania leku, należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące czynności życiowe. Jako antidotum na przedawkowanie produktu Apo-Doperil można podać trzeciorzędowe leki cholinolityczne, takie jak atropina. Zaleca się stopniowe dożylnie stosowanie siarczanu atropiny w dawce początkowej od 1 mg do 2 mg oraz kolejne dawki w zależności od reakcji klinicznej. Informowano o nietypowych reakcjach ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca po zastosowaniu innych leków cholinomimetycznych jednocześnie z czwartorzędowymi lekami cholinolitycznymi, takimi jak glikopirołan.

Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu i (lub)jego metabolity mogą być usuwane z organizmu za pomocą dializy (hemodializy, dializy otrzewnowe lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw otępieniu. Inhibitory esterazy cholinowej.
Kod ATC: N06 DA02.

Chlorowodorek donepezylu jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem esterazy acetylocholinowej, głównej esterazy cholinowej w mózgu. W badaniach *in vitro* wykazano, że chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem tego enzymu niż esteraza butyrylocholinowa, enzym występujący głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera, zastosowanie chlorowodoru donepezylu w dawce jednorazowej 5 mg lub 10 mg na dobę powodowało zahamowanie aktywności esterazy acetylocholinowej (oznaczanej w błonach komórkowych krwinek czerwonych po podaniu leku) odpowiednio o 63,6% i 77,3% zmierzonej po podaniu.

Zahamowanie przez chlorowodorek donepezylu aktywności esterazy acetylocholinowej w krwinkach czerwonych jest skorelowane ze zmianami w skali ADAS-cog, służącej do oceny wybranych aspektów poznawczych.

Nie badano wpływu chlorowodoru donepezylu na neuropatologię choroby Alzheimera. Dlatego nie można przyjąć, że chlorowodorek donepezylu wywiera jakikolwiek wpływ na przebieg tej choroby.

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

W 6-miesięcznym badaniu klinicznym oceniano skuteczność chlorowodoru donepezylu, stosując jednocześnie trzy kryteria: skalę ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – ocena zdolności poznawczych), skalę CIBIC-Plus (Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input - ocena ogólnego funkcjonowania) oraz skalę ADL/CDR (Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale - ocena zdolności funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym oraz ocena zainteresowań i dbania o higienę osobistą).

Pacjenci spełniający poniższe kryteria byli zaliczani do grupy pacjentów odpowiadających na leczenie.

Pacjenci odpowiadający 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

	% pacjentów odpowiadających na leczenie	
	Populacja wg zamiaru leczenia n=365	Populacja poddana ocenie n=352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa otrzymująca chlorowodorek donepezylu 5 mg	18%*	18%*
Grupa otrzymująca chlorowodorek donepezylu 10 mg	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

Chlorowodorek donepezylu w sposób statystycznie istotny i zależny od dawki zwiększa odsetek pacjentów zaliczonych do grupy odpowiadającej na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 3 do 4 godzin po podaniu doustnym. Stężenie donepezylu w osoczu i pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, tym samym wielokrotne podanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego osiągnięcia stanu stacjonarnego.

Stan równowagi stężenia występuje w 3 tygodnie od rozpoczęcia leczenia. Po wystąpieniu stanu równowagi stężenie chlorowodoru donepezylu i związane z nim działanie farmakodynamiczne leku wykazuje nieznaczne wahania w czasie doby.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie leku.

Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu wiąże się w około 95% z białkami osocza. Nie jest znany stopień wiązania jego czynnego metabolitu 6-O-demetylodonepezylu z białkami osocza. Nie badano dystrybucji chlorowodoru donepezylu do różnych tkanek organizmu.

Po podaniu zdrowym ochotnikom płci męskiej jednorazowo 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego izotopem ¹⁴C, około 28% radioaktywności pozostało nieodzyskane po 240 godzinach od podania. Wskazuje to, że chlorowodorek donepezylu i (lub)jego metabolity mogą pozostawać w organizmie dłużej niż 10 dni.

Metabolizm i wydalanie

Chlorowodorek donepezylu jest wydalany z moczem zarówno w postaci niezmienionej, jak i po biotransformacji przez enzymy cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zidentyfikowano.

Po podaniu w dawce jednorazowej 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego ¹⁴C radioaktywność, wyrażona jako procent podanej dawki, występowała w osoczu głównie w postaci niezmienionego chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-demetylodonepezylu (11% - jedyny czynny metabolit o aktywności zbliżonej do chlorowodoru donepezylu), cis-N-tlenku donepezylu (9%), 5-O-demetylodonepezylu (7%) oraz produktu sprzężenia 5-O-demetylodonepezylu z kwasem glukuronowym (3%). Około 57% radioaktywności podanej dawki wykryto w moczu (z tego 17% w postaci niezmienionego chlorowodoru donepezylu), a 14,5% - w kale, co sugeruje, że biotransformacja i wydalanie z moczem są głównymi drogami eliminacji leku. Brak jest dowodów wskazujących na krążenie jelitowo-wątrobowe chlorowodoru donepezylu i (lub) jakiegokolwiek z jego metabolitów.

Stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu stopniowo zmniejsza się, zgodnie z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu.

Brak badań farmakokinetyki chlorowodoru donepezylu u ochotników w podeszłym wieku ani u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera lub otępieniem naczyniopochodnym. Średnie stężenia

chlorowodoru donepezylu w osoczu u tych pacjentów były bardzo zbliżone do tych występujących w osoczu u młodych, zdrowych ochotników.

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby występowały zwiększone stężenia w osoczu w stanie równowagi; średnia wartość AUC była większa o 48%, a średnie C_{max} o 39% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W licznych badaniach na zwierzętach wykazano, że chlorowodorek donepezylu rzadko wywiera działanie farmakologiczne inne niż pobudzenie układu cholinergicznego (patrz punkt 4.9).

Chlorowodorek donepezylu nie działał mutagenie w testach mutacji komórek bakteryjnych i komórek ssaków.

Nieznaczne działanie klastogenne wystąpiło *in vitro* po zastosowaniu chlorowodoru donepezylu w stężeniach większych niż stężenie toksyczne dla komórek i ponad 3000 razy przekraczających stężenie w stanie równowagi. W badaniu *in vivo* na myszach (test mikrojąderkowy) nie stwierdzono działania klastogenego ani innych przykładów działania genotoksycznego.

W długoterminowych badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego chlorowodoru donepezylu.

Chlorowodorek donepezylu nie wpływał na płodność szczurów i nie działał teratogenie u szczurów i królików. Podawany ciężarnym samicom szczurów w dawce 50-krotnie większej, niż dawka stosowana u ludzi, nieznacznie zwiększał odsetek urodzeń martwych płodów i śmiertelność okołoporodową noworodków (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki (Opadry 03F28436 White):

Hypromeloza (HPMC 2910)

Talk

Makrogol 8000

Tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania:

- blistry PVC/Aluminium zawierające po 28 lub 30 tabletek powlekanych.
 - białe butelki z HDPE o zaokrąglonym kształcie, zawierające 30 lub 100 tabletek powlekanych.
- Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16574

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

1.03.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1.03.2010