

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pamigen, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pamigen, 10 mg: każda tabletki powlekana zawiera 10 mg chlorowodoru donepezylu (równoważność 9,12 donepezylu).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.

Pamigen, 10 mg: każda tabletki powlekana zawiera 183,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Pamigen, 10mg tabletki powlekane: białe, okrągłe tabletki powlekane z wytłoczoną linią nacięcia, literami "DL" i cyfrą "10" po jednej stronie, oraz literą "G" po przeciwnej stronie.

Nacięcie ułatwia dzielenie tabletek i ich połykanie, a nie służy do dzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pamigen jest wskazany w objawowym leczeniu łagodnej lub średnio nasilonej postaci choroby Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli / osoby w podeszłym wieku:

Pamigen należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed udaniem się na spoczynek.

Leczenie rozpoczyna się zwykle od dawki 5 mg/dobę (raz dziennie). Dawkę 5-mg/dobę należy utrzymywać co najmniej przez miesiąc, by pozwolić na ocenę najwcześniejszej klinicznej odpowiedzi na lek i umożliwić ustalenie się stężenia stacjonarnego donepezylu we krwi. Po miesięcznej ocenie klinicznej leczenia dawkę 5 mg/dobę, dawkę produktu Pamigen można zwiększyć do 10 mg/dobę (raz dziennie). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki większe niż 10 mg/dobę nie były testowane w badaniach klinicznych.

Leczenie powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu choroby Alzheimera. Rozpoznanie powinno być wykonane zgodnie z akceptowanymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie produktem Pamigen powinno być rozpoczęte tylko wówczas, jeśli opiekun jest w stanie regularnie sprawdzać przyjmowanie leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, dopóki stanowi korzyść dla pacjenta. Z tego względu należy regularnie oceniać skuteczność kliniczną produktu Pamigen. Gdy nie ma dowodów działania terapeutycznego, należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi na produkt Pamigen.

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe zanikanie korzystnych efektów działania produktu Pamigen.

Zaburzenia czynności wątroby / nerek:

U pacjentów z upośledzeniem czynności nerek można stosować podobny schemat dawkowania, ponieważ wydalanie produktu Pamigen nie zależy od sprawności nerek.

Ze względu na możliwość zwiększonego narażenia (patrz punkt 5.2) u pacjentów z łagodnym lub średnio nasilonym upośledzeniem czynności wątroby zaleca się zwiększanie dawki w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych odnośnie stosowania leku u chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci:

Pamigen jest zalecany do stosowania wyłącznie u osób dorosłych .

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chlorowoderek donepezylu, pochodne piperydyny lub którykolwiek ze składników leku.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano stosowania produktu Pamigen u pacjentów z zaawansowaną chorobą Alzheimera, innymi rodzajami demencji, innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. zaburzeniami poznawczymi związanymi z wiekiem).

Znieczulenie:

Donepezyl, jako inhibitor cholinesterazy może podczas znieczulenia nasilać zwiotczenie mięśni wywołane sukcynylocholiną lub jej pochodnymi.

Choroby układu sercowo-naczyniowego:

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne inhibitory cholinesterazy mogą wywierać wpływ wagotoniczny na serce (np. wywoływać bradykardię). Ten wpływ może być szczególnie istotny dla pacjentów z zespołem chorej zatoki 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 podwyższonego 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. Jednak badania kliniczne donepezylu nie wykazały wzrostu częstości w porównaniu do placebo wrzodów trawiennych ani krwawień z przewodu pokarmowego.

Dolegliwości układu moczowo-płciowego:

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

Dolegliwości neurologiczne:

Drgawki: przypuszcza się, że cholinomimetyki mają pewien potencjał do wywoływania uogólnionych drgawek, jednak aktywność drgawkowa może być też przejawem choroby Alzheimerera.

Cholinomimetyki mogą też nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Dolegliwości układu oddechowego:

Ze względu na działanie cholinomimetyczne inhibitory cholinesterazy należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których rozpoznano astmę lub POChP (przewlekłą chorobę obturacyjną płuc).

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

Ciężka niewydolność wątroby:

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

Produkt leczniczy zawiera laktozę:

Produkt zawiera laktozę, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 wywołana wyłącznie przez czynniki naczyniowe oraz do wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimerera. W pierwszym badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,0% (2/198) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg/dobę, 2,4% (5/206) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 10 mg/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/dobę, 1,4% (3/215) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 10 mg/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/dobę oraz 0% (0/326) wśród pacjentów, którym podawano placebo. Umieralność ogólna w tych trzech badaniach nad VaD w grupie leczonej chlorowodorkiem donepezylu (w dwóch zadanych dawkach) była liczbowo wyższa (i wynosiła 1,7%) niż w grupie, której podawano placebo (1,1%), jakkolwiek 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 podstawową. Analiza wszystkich poważnych śmiertelnych bądź nie prowadzących do zgonu zdarzeń naczyniowych nie wykazała różnic w częstości ich występowania między grupą leczoną chlorowodorkiem donepezylu a grupą, której podawano placebo.

W zestawieniu wszystkich badań nad chorobą Alzheimerera (n = 4146) oraz w zestawieniu tych badań nad chorobą Alzheimerera z innymi badaniami nad chorobami otępiennymi, wliczając badania nad otępieniem naczyniopochodnym ($\Sigma n = 6888$), umieralność ogólna w grupach leczonych placebo liczbowo przewyższała wartość otrzymaną dla grup leczonych chlorowodorkiem 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 metabolizm donepezylu zaangażowane są 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 zdrowych ochotników ketokonazol zwiększał średnie stężenie donepezylu o ok. 30%. Induktory enzymatyczne, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol mogą obniżać stężenie donepezylu. Ponieważ wielkość efektu hamującego lub pobudzającego jest nieznana, takie połączenia lekowe powinny być stosowane z ostrożnością. Chlorowodorek donepezylu może wchodzić w interakcję z lekami wykazującymi aktywność antycholinergiczną. Istnieje też możliwość synergistycznego działania przy jednoczesnym podawaniu takich leków jak sukcynylocholina, inne blokery płytki nerwowo-mięśniowej, cholinomimetyki lub beta-adrenolityki wywierające wpływ na przewodzenie wewnątrzsercowe.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania Donepezilu Generics u kobiet ciężarnych.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego, ale stwierdzono toksyczność około- i poporodową (patrz punkt 5.3). Nieznane jest potencjalne ryzyko dla ludzi.

Pamigen nie powinien być stosowany w ciąży, o ile nie jest to absolutnie konieczne.

Karmienie piersią:

Pamigen jest wydzielany w mleku szczurów. Nie wiadomo, czy Pamigen jest wydzielany w ludzkim mleku i brak badań u kobiet karmiących. Z tego powodu kobiety przyjmujące Pamigen nie powinny karmić piersią.

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

Pamigen ma niewielki lub średnio nasilony wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Demencja może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. Ponadto, Pamigen może wywoływać zmęczenie, zawroty głowy i kurcze mięśni, zwykle podczas rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki. Lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać zdolność pacjentów leczonych produktem Pamigen do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi skomplikowanych maszyn i urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane to biegunka, kurcze mięśni, znużenie, nudności, wymioty i bezsenność.

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

Układ/Narząd	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie
Zakażenia i infekcje		Przeziębienie		
Zaburzenia		Anoreksja		

metabolizmu i odżywiania				
Zaburzenia psychiczne		Halucynacje,** podniecenie,** zachowania agresywne**		
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia,* zawroty głowy, bezsenna	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe
Zaburzenia sercowo-naczyniowe			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia układu pokarmowego	Biegunka nudności	Wymioty, zaburzenia gastryczne	Krwawienia z przewodu pokarmowego, wrzody 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 układu moczopłciowego		Nietrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Ból głowy	Znużenie, ból		
Badania diagnostyczne			Niewielki wzrost stężenia mięśniowej kinazy kreatynowej w osoczu	
Urazy i zatrucia		Wypadki		

* 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 donepezylu.

4.9 Przedawkowanie

Pamigen jest swoistym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy.

Mediana dawki śmiertelnej produktu Pamigen oznaczona po doustnym podaniu jednorazowej dawki u myszy wynosi 45 mg/kg mc., a u szczurów 32 mg/kg mc. lub odpowiednio około 225-krotność i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg/dobę. Zależne od dawki objawy stymulacji cholinergicznego obserwowano u zwierząt. Obejmowały one: redukcję ruchów spontanicznych, przyjmowanie pozycji leżącej na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, zahamowanie ruchów oddechowych, ślinienie się, zwężenie źrenicy, drganie pęczkowe mięśni oraz obniżenie temperatury ciała.

Przedawkowanie inhibitorów acetylocholinesterazy może doprowadzić do kryzysu cholinergicznego charakteryzującego się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem się, poceniem, bradykardią,

niedociśnieniem, zahamowaniem aktywności oddechowej, 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 Pamigen można użyć trzeciorzędowych leków antycholinergicznymi, takich jak atropina. Zaleca się dożylnie podawanie siarczanu atropiny, początkowo w dawce 1,0 do 2,0 mg, a następnie dawek w zależności od reakcji klinicznej. W przypadku innych cholinomimetyków opisywano nietypowe reakcje ciśnienia i częstości akcji serca, jeśli były podawane jednocześnie z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirolan. Nie wiadomo, czy Pamigen i(lub) jego metabolity można usunąć z organizmu drogą dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Pamigen jest swoistym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, dominującej w mózgu postaci cholinesterazy. *In vitro* Pamigen jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butylocholinesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

U pacjentów z chorobą Alzheimera uczestniczących w badaniach klinicznych, podawanie donepezylu raz dziennie w dawce 5 mg lub 10 mg wywoływało stabilne hamowanie aktywności acetylocholinesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) odpowiednio o 63,6 % i o 77,3%, jeśli pomiaru dokonywano po podaniu leku. Wykazano, że hamowanie przez chlorowodorek donepezylu acetylocholinesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych ma związek ze zmianami w ADAS-cog, czulej skali badającej określone aspekty poznawcze. Nie badano zdolności chlorowodoru donepezylu do zmiany przebiegu leżących u podłoża choroby zmian neuropatologicznych. Z tego względu nie można uważać, że Pamigen ma jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

Skuteczność leczenia donepezylem badano w czterech badaniach kontrolowanych placebo, 2 z nich trwały 6 miesięcy, a dwa – rok.

W badaniu sześciomiesięcznym po zakończeniu leczenia chlorowodorkiem donepezylu przeprowadzono analizę, używając połączenia trzech kryteriów skuteczności: ADAS-cog (miara zdolności poznawczych), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (Lekarskie, oparte na wywiadzie, wrażenie zmiany z wkładem Opiekuna; miara ogólnego funkcjonowania) oraz Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (Subskala aktywności codziennej w skali klinicznej oceny Demencji; miara zdolności do funkcjonowania społecznego, samodzielnej egzystencji w domu i zajmowania się swoimi zainteresowaniami).

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

Odpowiedź = poprawa ADAS-Cog o co najmniej 4 punkty.

Brak pogorszenia w CIBIC

Brak pogorszenia w Activities of Daily Living Schedule of the Clinical Dementia Rating Scale.

	% odpowiedzi
--	--------------

	Planowana leczona populacja n = 365	Populacja oceniana n = 352
Grupa Placebo	10%	10%
Grupa Donepezyl 5 mg	18% *	18% *
Grupa Donepezyl 10 mg	21% *	22% **

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Donepezyl wywoływał statystycznie znamienne, zależny od dawki wzrost odsetka pacjentów ocenianych jako pozytywnie reagujący na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Maksymalne stężenie w osoczu osiągany jest po ok. 3 do 4 godzin od podania doustnego. Stężenie w surowicy i pole pod krzywą rosną proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi ok. 70 godzin, dlatego wielokrotne podawanie jednorazowych dawek dobowych prowadzi do stopniowego wysycenia organizmu. Stan stacjonarny osiągany jest mniej więcej w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenia chlorowodoru donepezylu i aktywność farmakokinetyczna leku wykazują jedynie niewielkie wahania w ciągu doby.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie Donepezylu Generics.

Dystrybucja:

Donepezyl jest w ok. 95% związany z białkami osocza. Stopień wiązania aktywnego metabolitu, 6-O-dezmetyldonepezylu, jest nieznany. Dystrybucja donepezylu w różnych tkankach ciała nie była szczegółowo badana. Jednak w badaniu równowagi masy przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach 240 godzin po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego węglem ^{14}C , około 28% znakowania pozostało nieodzyskane. Świadczy to o tym, że Donepezyl i (lub) jego metabolity mogą utrzymywać się w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/Wydalenie:

Donepezyl jest wydalany zarówno z moczem w postaci niezmienionej jak i metabolizowany przez enzymy grupy cytochromu P450 do licznych, nie do końca zidentyfikowanych metabolitów. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego węglem ^{14}C , radioaktywność osocza wyrażona jako odsetek podanej dawki była obecna głównie w postaci niezmetabolizowanego chlorowodoru 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 glukuronidowa pochodna 5-O-dezmetylo donepezylu (3%). Około 57% całkowitej podanej dawki radioaktywności odzyskano z moczu (17% jako niezmieniony donepezyl) a 14,5% - z kału, co sugeruje biotransformację i ekskrecję z moczem jako podstawowe sposoby eliminacji leku z ustroju. Brak dowodów na krążenie wrotne jelitowo-wątrobowe chlorowodoru donepezylu i (lub) któregośkolwiek z jego metabolitów.

Stężenie Donepezylu Generics w osoczu spada, a okres półtrwania wynosi ok. 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia donepezylu. Farmakokinetyka donepezylu nie była formalnie badana u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z chorobą Alzheimera lub demencją naczyniopochodną. Jednak średnie stężenia u leczonych chorych zgadzają się z tymi uzyskiwanymi u młodych, zdrowych ochotników.

U pacjentów z łagodną lub średnio nasiloną niewydolnością wątroby stężenie donepezylu w osoczu w stanie stacjonarnym było podwyższone: średnie AUC o 48% a średnie C_{max} o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyczerpujące badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że substancja ta ma niewiele efektów poza tymi zamierzonymi klinicznie, czyli zgodnymi z działaniem cholinomimetycznym (patrz punkt 4.9). Chlorowodorek donepezylu nie wykazuje działań mutagennych w testach bakteryjnych ani komórek ssaczy. *In vitro* obserwowano pewne efekty klastogenne ale w stężeniach toksycznych dla komórek i ponad 3000 razy wyższych niż obserwowane u ludzi w stanie stacjonarnym. W mysim modelu mikronukleusa *in vivo* nie obserwowano efektów klastogennych ani innych genotoksycznych. W długofalowych badaniach rakotwórczości brak dowodów na potencjał onkogenny zarówno u szczurów, jak i u myszy.

Pamigen nie ma wpływu na płodność szczurów, nie jest też teratogeny dla szczurów ani królików, jednakże wykazywał niewielki wpływ na częstość martwych urodzeń i wczesną przeżywalność młodych, jeśli podawano go ciężarnym szczurom w dawkach 50 razy przekraczających te stosowane u ludzi (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Jednowodna laktoza
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry White Y-1-7000:
Hypromeloza
Dwutlenek tytanu E171
Makrogol 400

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

Blistry z PVC/PVdC/aluminium zawierające 10, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 tabletek powlekanych.
Opakowania „kalendarzowe” zawierające 28 i 98 tabletek.
Blistry jednostkowe po 50x1 tabletki powlekane

Pojemniki z polipropylenu z polietylenowym zamknięciem, zawierające 100 lub 250 tabletek powlekanych.

Blistry z PVC/PVdC/aluminium zawierające 10, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 tabletek powlekanych.
Opakowania kalendarzowe zawierające 28 lub 98 tabletek powlekanych.

Blistry jednostkowe po 50x1 tabletka powlekana

Pojemniki z polipropylenu z polietylenowym zamknięciem, zawierające 100 lub 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Ltd.
Station Close,
Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1 TL
Wielka Brytania

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

15855

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

10.08.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.09.2010