

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cognezil ODT, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg donepezylu chlorowodoru (*Donepezili hydrochloridum*).

Każda tabletki 10 mg zawiera 10 mg aspartamu, 262,5 mg laktozy jednowodnej suszonej rozpyłowo, 15 mg sodu cytrynianu bezwodnego i 40 mg potasu polakriliny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczoną cyfrą „10” z jednej strony i gładkie z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cognezil ODT jest wskazany do objawowego leczenia łagodnej do umiarkowanie ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę (podawana raz na dobę). Produkt leczniczy Cognezil ODT należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed snem. Tabletkę, przed połknięciem, należy położyć na języku i poczekać aż się rozpuści. Połykając, można popić wodą, ale nie jest to konieczne. Podawanie dawki 5 mg na dobę należy kontynuować przez co najmniej miesiąc, co pozwoli ocenić najwcześniejszą odpowiedź kliniczną na leczenie i osiągnąć stan stacjonarny stężenia donepezylu chlorowodoru. Po ocenie klinicznej leczenia przez miesiąc dawką 5 mg na dobę, dawkę donepezylu chlorowodoru można zwiększyć do 10 mg na dobę (podawaną raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki powyżej 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być dokonane zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. kryteria rozpoznawania otępienia wg DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem można rozpocząć tylko wtedy, gdy pacjent ma opiekuna, który będzie regularnie kontrolował przyjmowanie produktu. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować tak długo jak utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie produktu leczniczego. Ocena korzyści terapeutycznych donepezylu powinna być wykonywana regularnie. Gdy ustanie korzystne działanie, należy rozważyć przerwanie leczenia. Indywidualna odpowiedź kliniczna pacjenta na leczenie donepezylem nie jest możliwa do przewidzenia.

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe zmniejszanie się korzystnych skutków działania produktu leczniczego Cognezil ODT.

Niewydolność nerek i wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek można stosować podobny schemat dawkowania, ponieważ niewydolność nerek nie wpływa na klirens donepezylu chlorowodoru.

Ze względu na możliwą zwiększoną ekspozycję na produkt leczniczy u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki powinno odbywać się zgodnie z indywidualną odpowiedzią kliniczną pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Cognezil ODT nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Dawkowanie niemożliwe do uzyskania po zastosowaniu produktu o tej mocy można dostosować w oparciu o inne dostępne moce tego produktu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (donepezylu chlorowodorek), pochodne piperydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Cognezil ODT u pacjentów z ciężką postacią otępienia w chorobie Alzheimerera, innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. pogorszenie funkcji poznawczych związane z wiekiem) nie zostało zbadane.

Znieczulenie: Donepezylu chlorowodorek, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiotczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcylocholiny w czasie znieczulenia.

Choroby sercowo-naczyniowe: Ze względu na działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia). Powyższe działanie może być szczególnie istotne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

Istnieją doniesienia o omdleniach i drgawkach. Podczas badania pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego.

Choroby układu pokarmowego: Pacjenci o zwiększonym ryzyku rozwoju wrzodów trawiennych, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani w kierunku objawów choroby wrzodowej. Badania kliniczne donepezylu chlorowodoru nie wykazały jednak, zwiększonej, w porównaniu do placebo, częstości zapadania na chorobę wrzodową lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Choroby układu moczowo-płciowego: Choć nie było to obserwowane w badaniach klinicznych donepezylu chlorowodoru, cholinomimetyki mogą powodować niedrożność ujścia pęcherza moczowego.

Choroby neurologiczne: Napady drgawkowe: cholinomimetyki mogą wywoływać napady drgawkowe uogólnione. Jednak występowanie napadów drgawkowych może być również objawem choroby Alzheimerera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Choroby płuc: Ze względu na działania cholinomimetyczne należy zachować ostrożność, przepisując

inhibitory cholinesterazy pacjentom z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie. Nie należy podawać produktu leczniczego Cognexil ODT jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinoesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby: Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Produkt leczniczy zawiera aspartam.

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

Badania kliniczne dotyczące śmiertelności w otępieniu naczyniopochodnym

Przeprowadzono trzy badania kliniczne trwające 6 miesięcy z udziałem pacjentów spełniających kryteria NINDS-AIREN prawdopodobnej lub możliwej demencji naczyniowej. Kryteria NINDS-AIREN zostały opracowane w celu identyfikacji pacjentów, których otępienie wydaje się spowodowane wyłącznie z przyczyn naczyniowych oraz w celu wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu odsetek zgonów wynosił 2/198 (1,0%) podczas stosowania donepezylu chlorowodoru w dawce 5 mg, 5/206 (2,4%) podczas stosowania donepezylu chlorowodoru w dawce 10 mg oraz 7/199 (3,5%) w grupie placebo. W drugim badaniu odsetek zgonów wynosił 4/208 (1,9%) podczas stosowania donepezylu chlorowodoru w dawce 5 mg, 3/215 (1,4%) podczas stosowania donepezylu chlorowodoru w dawce 10 mg oraz 1/193 (0,5%) w grupie placebo. W trzecim badaniu odsetek zgonów wynosił 11/648 (1,7%) podczas stosowania donepezylu chlorowodoru w dawce 5 mg oraz 0/326 (0%) w grupie placebo. Łączny odsetek zgonów w trzech badaniach dotyczących demencji naczyniowej, w grupie otrzymującej donepezylu chlorowodorek (1,7%) był liczbowo wyższy niż w grupie placebo (1,1%), jednak różnica ta nie była statystycznie znamienne. Większość zgonów pacjentów przyjmujących donepezylu chlorowodorek lub placebo wydaje się wynikać z różnych przyczyn pochodzenia naczyniowego, których można się spodziewać w tej populacji pacjentów w podeszłym wieku z chorobą naczyniową, jako chorobą podstawową. Analiza wszystkich poważnych zdarzeń naczyniowych niezakończonych i zakończonych śmiercią nie wykazała różnicy w częstości występowania w grupie przyjmującej donepezylu chlorowodorek w porównaniu z grupą placebo.

W łącznej analizie badań dotyczących choroby Alzheimera (n=4146) oraz badań dotyczących choroby Alzheimera razem z badaniami innego rodzaju otępienia, w tym z badaniami dotyczącymi otępienia naczyniowego (całkowite n=6888), współczynnik śmiertelności w grupach placebo liczbowo przewyższał współczynnik śmiertelności w grupach przyjmujących donepezylu chlorowodorek.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Donepezylu chlorowodorek ani żaden z jego metabolitów nie hamują metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny u ludzi. Jednoczesne stosowanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm donepezylu chlorowodoru. Badania *in vitro* wykazały, że izoenzym 3A4 cytochromu P450 oraz w mniejszym stopniu izoenzym 2D6 biorą udział w metabolizmie donepezylu. Badania interakcji *in vitro* wykazały, że ketokonazol i chinidyna, inhibitory odpowiednio CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. W związku z tym powyższe oraz inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu.

W badaniu u zdrowych ochotników, ketokonazol zwiększał średnie stężenia donepezylu o około 30%. Leki pobudzające obydwa izoenzymy, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina oraz alkohol, mogą zmniejszać stężenie donepezylu. Ponieważ stopień działania hamującego lub pobudzającego nie jest znany, należy ostrożnie stosować leki w tym skojarzeniu.

Donepezylu chlorowodorek może zaburzać działanie leków antycholinergicznymi. Może również wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania leków, takich jak sukcynylocholina, inne leki hamujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub agoniści

cholinergiczni lub leki beta-adrenolityczne wpływające na układ przewodzący serca.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża:

Brak danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, stwierdzono natomiast toksyczność około- i poporodową (patrz punkt 5.3). Ryzyko stosowania u ludzi nie jest określone.

Nie należy stosować produktu leczniczego Cognecil ODT w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja:

Donepezyl jest wydzielany do mleka u szczurów. Brak danych dotyczących wydzielania donepezylu chlorowodoru do mleka kobiecego, nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet w okresie laktacji. W związku z tym kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych

Produkt leczniczy Cognecil ODT ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Otepienie w chorobie Alzheimera może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Ponadto, donepezyl może powodować uczucie zmęczenia, zawroty głowy i kurcze mięśni, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać możliwość dalszego prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych przez pacjentów stosujących donepezyl.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych należą biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

Działania niepożądane występujące częściej niż jako pojedyncze przypadki przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	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** agresywne zachowanie**		
Zaburzenia układu nerwowego		omdlenia* zawroty głowy bezsenność	drgawki*	objawy pozapiramidowe
Zaburzenia serca			bradykardia	blok zatokowo-przedsionkowy blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia żołądka	biegunka	wymioty	krwotok	

i jelit	nudności	zaburzenia żołądkowe	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, tkanki łącznej i kości		kurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bóle głowy	zmęczenie bóle		
Badania diagnostyczne			niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej we krwi	
Urazy i zatrucia		urazy		

*U pacjentów badanych w kierunku omdleń lub napadów padaczkowych należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego (patrz punkt 4.4).

**Omamy, pobudzenie oraz zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

***W przypadku niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Cognezil ODT.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana mediana dawki śmiertelnej donepezylu chlorowodoru po podaniu pojedynczej dawki doustnej u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 i 32 mg/kg mc. 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, zaburzenia oddychania, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni oraz obniżoną temperaturę ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przełomu cholinergicznego, charakteryzującego się nasilonymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem się, bradykardią, obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, zaburzeniami oddychania, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest również narastające osłabienie mięśni, które może prowadzić do śmierci w przypadku osłabienia mięśni oddechowych.

Podobnie jak w każdym przypadku przedawkowania, należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Jako odtrutkę po przedawkowaniu produktu leczniczego Cognezil ODT można podać

trzeciorzędowe leki antycholinergiczne, takie jak atropina. Zaleca się dożylnie podawanie siarczanu atropiny, aż do osiągnięcia działania: dawka początkowa to 1,0 do 2,0 mg dożylnie, a kolejne dawki w zależności od odpowiedzi klinicznej. Obserwowano nietypowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości pracy serca w przypadku stosowania innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirolan. Nie zbadano, czy donepezylu chlorowodorek i (lub) jego metabolity mogą być usuwane przez dializę (hemodializę, dializę otrzewnową lub hemofiltrację).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu, antycholinoesterazy, kod ATC: N06DA02.

Donepezylu chlorowodorek jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy, głównej cholinesterazy w mózgu. *In vitro* donepezylu chlorowodorek jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinoesteraza - enzym, który jest obecny głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otepienie w chorobie Alzheimerera

W badaniach klinicznych u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimerera, podawanie raz dziennie dawek dobowych donepezylu chlorowodoru wynoszących 5 mg lub 10 mg powodowało zahamowanie aktywności acetylocholinoesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6% i 77,3%, zmierzonej po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie acetylocholinoesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez donepezylu chlorowodorek jest skorelowane ze zmianami w skali ADAS-Cog, mierzącej wybrane elementy zdolności poznawczych. Wpływ donepezylu chlorowodoru na przebieg podstawowej choroby neurologicznej nie był badany. W związku z tym nie można uznać, że donepezylu chlorowodorek wywiera jakikolwiek wpływ na rozwój choroby.

Skuteczność donepezylu w leczeniu otępienia w chorobie Alzheimerera oceniano w czterech kontrolowanych placebo badaniach, w 2 badaniach trwających 6 miesięcy i 2 badaniach trwających rok.

W sześciomiesięcznym badaniu klinicznym skuteczność leczenia donepezylem oceniano z zastosowaniem trzech kryteriów: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawcze), skali CIBIC-Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza z uwzględnieniem oceny opiekuna) oraz skali Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (miara zdolności funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym, oceniająca zainteresowania i dbałość 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 oraz brak pogorszenia w punktacji Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale.

	% pacjentów odpowiadających na leczenie	
	Populacja przeznaczona do leczenia n = 365	Populacja poddana ocenie n = 352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa otrzymująca donepezylu chlorowodorek	18%*	18%*

w dawce 5 mg		
Grupa otrzymująca donepezylu chlorowodorek w dawce 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezylu chlorowodorek w sposób statystycznie znamiennej i zależny od dawki zwiększa odsetek pacjentów zaliczonych do grupy odpowiadającej na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja: Maksymalne stężenia leku w osoczu są osiągane po około 3 do 4 godzin po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu i pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Czas półtrwania fazy eliminacji wynosi około 70 godzin, dlatego wielokrotne podawanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stan bliski stacjonarnemu jest osiągany w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenie donepezylu chlorowodoru w osoczu i związane z tym właściwości farmakodynamiczne, wykazują niewielką zmienność w ciągu doby.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie donepezylu chlorowodoru.

Dystrybucja: Donepezylu chlorowodorek wiąże się z białkami osocza u ludzi w około 95%. Stopień wiązania czynnego metabolitu 6-O-demetyldonepezylu z białkami osocza nie jest znany. Dystrybucja donepezylu chlorowodoru do różnych tkanek ciała nie została dokładnie zbadana. Jednakże w badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników płci męskiej o zbliżonej masie ciała, po 240 godzinach od podania pojedynczej dawki 5 mg znakowanego izotopem węgla ^{14}C donepezylu chlorowodoru, około 28% znakowanego związku pozostało w organizmie. To sugeruje, że donepezylu chlorowodorek i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/wydalanie: Chlorowodorek donepezylu jest wydalany z moczem zarówno w postaci niezmienionej, jak i metabolizowany przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zidentyfikowano. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego ^{14}C radioaktywność osocza, wyrażona jako procent podanej dawki, wynikała głównie z obecności postaci niezmienionej chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-demetyldonepezylu (11% - jedyny metabolit wykazujący podobne działanie do chlorowodoru donepezylu), N-tlenku cis-donepezylu (9%), 5-O-demetyldonepezylu (7%) oraz sprzężonego glukuronidu 5-O-demetyldonepezylu (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności wykryto w moczu (17% - donepezyl w postaci niezmienionej), a 14,5% w kale, co sugeruje, że biotransformacja oraz wydalanie z moczem są głównymi drogami eliminacji. Brak danych wskazujących na krążenie jelitowo-wątrobowe chlorowodoru donepezylu i (lub) któregośkolwiek z 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 klinicznie istotnego wpływu na stężenia donepezylu chlorowodoru w osoczu. Nie przeprowadzono odpowiednich badań właściwości farmakokinetycznych donepezylu u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z chorobą Alzheimera lub demencją naczyniową. Jednak średnie stężenia w osoczu u pacjentów były zbliżone do stężeń u młodych, zdrowych ochotników.

Stężenia donepezylu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby były zwiększone; średnie AUC było zwiększone o 48% a średnie C_{\max} o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że donepezyl powoduje niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne, czyli działanie pobudzające układ cholinergiczny (patrz punkt 4.9). W testach na komórkach bakterii i ssaków donepezyl nie wykazywał właściwości mutagennych. W badaniach *in vitro* obserwowano pewne działania klastogenne po zastosowaniu stężeń toksycznych dla komórek oraz ponad 3000 razy większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy nie obserwowano działania klastogenego ani innych działań genotoksycznych. W długoterminowych badaniach karcynogenności prowadzonych na szczurach i na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

Donepezylu chlorowodorek nie wpływał na płodność u szczurów i nie wykazywał działania teratogenego u szczurów ani królików, jednak podawany ciężarnym samicom szczura w dawkach 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi, niewielki wpływ na częstość występowania porodów martwych płodów i wpływał na przeżywalność młodych we wczesnym okresie pourodzeniowym (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Potasu polakrilina
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna suszona rozpyłowo
Sodu cytrynian bezwodny
Aspartam (E951)
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Kwas solny, jako regulator pH

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aclar/Aluminium lub Aluminium/Aluminium zawierające 7, 10 lub 14 tabletek.

Dostępne wielkości opakowań:

7, 28, 30, 50, 56, 60, 98, lub 120 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4, Republika Czeska

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

Pozwolenie nr 17290

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

03.09.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO