

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Altzer, 5 mg, tabletki powlekane

Altzer, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę 5 mg zawiera 5 mg chlorowodoru donepezylu, co odpowiada 4,56 mg donepezylu w postaci wolnej zasady.

96,0 mg laktozy w jednej tabletkę powlekanej.

Każda tabletkę 10 mg zawiera 10 mg chlorowodoru donepezylu, co odpowiada 9,12 mg donepezylu w postaci wolnej zasady.

192,0 mg laktozy w jednej tabletkę powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Altzer, 5 mg, tabletkę powlekane mają postać białych, okrągłych, dwuwypukłych tabletek, z symbolem „D5” wytłoczonym po jednej stronie, gładkich z drugiej strony.

Altzer, 10 mg, tabletkę powlekane mają postać żółtych, okrągłych, dwuwypukłych tabletek, z symbolem „D10” wytłoczonym po jednej stronie, gładkich z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tabletkę Altzer są wskazane w leczeniu objawowym łagodnego lub umiarkowanie ciężkiego otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku:

Leczenie zaczyna się od dawki 5 mg na dobę (lek podaje się raz na dobę). Produkt leczniczy Altzer należy przyjmować doustnie wieczorem, tuż przed snem. Aby umożliwić ocenę pierwszych odpowiedzi klinicznych na leczenie i umożliwić osiągnięcie stężenia chlorowodoru donepezylu w stanie stacjonarnym, dawkę 5 mg na dobę należy utrzymać co najmniej przez jeden miesiąc. Po upływie miesiąca, po dokonaniu oceny klinicznej leczenia w dawce 5 mg na dobę, dawkę produktu leczniczego Altzer można zwiększyć do 10 mg na dobę (lek podaje się raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki większe od 10 mg na dobę nie były przedmiotem badań klinicznych.

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie należy postawić zgodnie z przyjętymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem należy rozpoczynać jedynie wtedy, gdy dostępny jest

opiekun, który będzie regularnie monitorować przyjmowanie leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować, dopóki istnieją korzyści lecznicze dla pacjenta. Z tego powodu należy regularnie oceniać korzyści kliniczne stosowania donepezylu. Jeżeli nie stwierdza się już objawów efektu leczniczego, należy rozważyć odstawienie leku. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi na leczenie donepezylem.

Po odstawieniu leczenia obserwuje się stopniowe ustępowanie korzystnych efektów stosowania donepezylu.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby:

Ponieważ zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na klirens chlorowodoru donepezylu, u pacjentów z tymi zaburzeniami można stosować ten sam schemat dawkowania.

W łagodnych i umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby ekspozycja na lek może się zwiększyć (patrz punkt 5.2); podwyższając dawkę leku należy się zatem kierować indywidualną tolerancją na lek. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Altzer u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Altzer jest przeciwwskazany u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na chlorowodorek donepezylu, pochodne piperidyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą znajdującą się w tej postaci leku.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie prowadzono badań nad stosowaniem donepezylu u pacjentów z ciężkim otępieniem w chorobie Alzheimera, otępieniem innego typu lub innymi zaburzeniami pamięci (np. w obniżeniu zdolności poznawczych związanym z wiekiem).

Znieczulenie: Donepezyl, jako inhibitor cholinesterazy, prawdopodobnie nasila zwiótczenie mięśni typu sukcyńlocholiny podczas znieczulenia.

Choroby układu krążenia: Ze względu na swoje działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą mieć wago-toniczny wpływ na częstość akcji serca (np. bradykardia). To potencjalne działanie może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z „zespołem chorej zatoki” lub innymi nadkomorowymi zaburzeniami przewodzącego serca, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-zatokowy.

Zgłaszano przypadki omdleń i napadów drgawkowych. W diagnostyce takich pacjentów należy uwzględnić możliwość bloku serca lub długich przerw zatokowych.

Choroby żołądka i jelit: Należy monitorować odpowiednie objawy podmiotowe u pacjentów ze wzmożonym ryzykiem owrzodzeń przewodu pokarmowego, np. u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie lub pacjentów przyjmujących równolegle niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jednakże badania kliniczne nad donepezylem nie wykazały zwiększenia, w porównaniu z placebo, częstości występowania choroby wrzodowej ani krwawienia z przewodu pokarmowego.

Choroby układu moczowo-płciowego: Leki cholinomimetyczne mogą być przyczyną przeszkody w odpływie moczu z pęcherza, choć zaburzenia te nie były obserwowane w badaniach klinicznych nad donepezylem.

Choroby układu nerwowego: Napady drgawkowe: Uważa się, że leki cholinomimetyczne mają pewien potencjał wywoływania drgawek uogólnionych. Aktywność drgawkowa może być jednak również przejawem choroby Alzheimera.

Leki cholinomimetyczne mogą potencjalnie zaostrzać lub indukować objawy pozapiramidowe.

Choroby płuc: Ze względu na cholinomimetyczne działanie inhibitorów cholinesterazy, należy zachować ostrożność, przepisując te leki pacjentom z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Należy unikać łącznego podawania donepezylu z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby: Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Śmiertelność w badaniach klinicznych nad otępieniem naczyniowym

Przeprowadzono trzy sześciomiesięczne badania kliniczne nad osobami spełniającymi kryteria NINDS-AIREN prawdopodobnego lub możliwego otępienia naczyniowego. Kryteria NINDS-AIREN opracowano w celu identyfikacji pacjentów, u których otępienie wydaje się być spowodowane wyłącznie czynnikami naczyniowymi, i wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu wskaźnik śmiertelności wynosił 2/198 (1,0%) w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu w dawce 5 mg, 5/206 (2,4%) w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu w dawce 10 mg i 7/199 (3,5%) w grupie otrzymującej placebo. W drugim badaniu wskaźnik śmiertelności wynosił 4/208 (1,9%) w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu w dawce 5 mg, 3/215 (1,4%) w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu w dawce 10 mg i 1/193 (0,5%) w grupie otrzymującej placebo. W trzecim badaniu wskaźnik śmiertelności wynosił 11/648 (1,7%) w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu w dawce 5 mg i 0/326 (0%) w grupie otrzymującej placebo. W wartościach liczbowych, łączny wskaźnik śmiertelności we wspomnianych trzech badaniach nad otępieniem naczyniowym był wyższy w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu (1,7%) niż w grupie placebo (1,1%), różnica ta jednak nie była statystycznie istotna. Wydaje się, że u pacjentów przyjmujących albo chlorowoderek donepezylu, albo placebo, większość zgonów była następstwem różnych czynników naczyniopochodnych, czego można było oczekiwać w populacji osób w podeszłym wieku, z podstawową chorobą naczyniową. Analiza wszystkich poważnych zdarzeń naczyniowych, zarówno prowadzących, jak i nie prowadzących do zgonu, nie wykazała różnic co do częstości występowania tych zdarzeń w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu i w grupie placebo.

W badaniach zbiorczych nad chorobą Alzheimera (n=4146) oraz w zestawieniu tych badań z badaniami nad otępieniem innego rodzaju, w tym otępieniem naczyniowym (ogółem n=6888), wskaźnik śmiertelności w grupach placebo był wyższy co do wartości liczbowych niż w grupach otrzymujących chlorowoderek donepezylu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ani chlorowoderek donepezylu, ani żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny u ludzi. Równoczesne podawanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm chlorowodoru donepezylu. Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie donepezylu biorą udział izoenzymy 3A4, a w mniejszym stopniu również 2D6 cytochromu P450. Badania nad interakcją leków *in vitro* wykazują, że metabolizm donepezylu jest hamowany przez ketokonazol i chinidynę – inhibitory, odpowiednio, CYP3A4 i 2D6. Te i inne inhibitory CYP3A4, takie

jak itrakonazol i erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą zatem hamować metabolizm donepezylu. W badaniach z udziałem zdrowych ochotników stosowanie ketokonazolu doprowadziło do zwiększenia stężenia donepezylu o około 30%. Induktory enzymów, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol, mogą zmniejszać stężenie donepezylu. Ponieważ nasilenie działania hamującego lub indukującego jest nieznane, stosując takie połączenia leków należy zachować ostrożność. Chlorowodorek donepezylu może zakłócać działanie leków wykazujących aktywność przeciwocholinergiczną. Może również wystąpić synergizm z równocześnie podawanymi lekami, takimi jak sukcynylocholina, inne środki blokujące złącze nerwowo-mięśniowe, agoniści cholinergiczni lub leki beta-adrenolityczne oddziałujące na przewodzenie w sercu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale wykazały toksyczność w okresie około- i poporodowym (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie u ludzi jest nieznane.

Produkt leczniczy Altzer nie powinien być stosowany w okresie ciąży, o ile nie jest to ewidentnie konieczne.

Karmienie piersią:

Donepezyl przenika do mleka u szczurów. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet w okresie laktacji. Kobiety stosujące donepezyl nie powinny zatem karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Altzer wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ostępnie może zaburzać sprawność kierowców lub upośledzać zdolność do obsługiwanie maszyn. Ponadto, donepezyl może powodować zmęczenie, zawroty głowy i kurcze mięśni, przede wszystkim na początku leczenia lub w okresie zwiększania dawki. Lekarz leczący powinien rutynowo oceniać zdolność pacjentów przyjmujących donepezyl do dalszego prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie złożonych maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

Poniżej wymieniono, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, działania niepożądane zgłaszane częściej niż jako pojedyncze przypadki. Częstość występowania zdefiniowano następująco: 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 ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		przeziębienie		
Zaburzenia metabolizmu i		jadłowstręt		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
odżywiania				
Zaburzenia psychiczne		omamy** pobudzenie psychoruchowe** zachowania agresywne**		
Zaburzenia układu nerwowego		omdlenie* zawroty głowy bezsensowność	napady drgawkowe*	objawy pozapiramidowe
Zaburzenia serca			bradykardia	blok zatokowo-przedsionkowy blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka nudności	wymioty dolegliwości brzuszne	krwotok żołądkowo-jelitowy owrzodzenie 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 frakcji mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy krwi	
Urazy, zatrucia i powikłania po		wypadki		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
zabiegach				

*W diagnostyce omdleń lub napadów drgawkowych należy uwzględnić możliwość bloku serca lub długich przerw zatokowych (patrz punkt 4.4)

**Zgodnie z doniesieniami, omamy, pobudzenie psychoruchowe i zachowania agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

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

4.9 Przedawkowanie

Szacuje się, że mediana dawki śmiertelnej chlorowodoru donepezylu po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynosi u myszy i szczurów odpowiednio 45 i 32 mg/kg, czyli około 225 i 160 razy więcej od zalecanej u ludzi maksymalnej dawki 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia układu cholinergicznego, w tym zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, depresję oddechową, ślinotok, zwężenie źrenic, pęczkowe drżenia mięśni i obniżenie temperatury powierzchni ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może doprowadzić do przełomu cholinergicznego, którego charakterystycznymi objawami są ciężkie nudności, wymioty, ślinotok, pocenie się, bradykardia, niedociśnienie, depresja oddechowa, zapaść i drgawki. Możliwe jest również narastające osłabienie mięśni, które może doprowadzić do zgonu, jeżeli zajęte są mięśnie oddechowe.

Jak w każdym przypadku przedawkowania, należy podjąć ogólne postępowanie wspomagające. Jako odtrutkę w przedawkowaniu produktu leczniczego Altzer można zastosować leki przeciwcholinergiczne z grupy amin trzeciorzędowych, takich jak atropina. Zaleca się siarczan atropiny dożylnie w dawce stopniowo zwiększanej do osiągnięcia odpowiedniego efektu; dawka początkowa 1,0 do 2,0 mg iv., kolejne dawki w zależności od odpowiedzi klinicznej. W przypadku stosowania innych cholinomimetyków wraz z lekami przeciwcholinergicznymi z grupy amin czwartorzędowych, takich jak glikopirołan, zgłaszano nietypowe reakcje ciśnienia krwi i częstości akcji serca. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu i/lub jego metabolity mogą być usuwane za pomocą dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu; inhibitory esterazy cholinowej; kod ATC: N06DA02.

Chlorowodorek donepezylu jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, esterazy cholinowej dominującej w mózgu. Chlorowodorek donepezylu *in vitro* ponad 1000 razy silniej hamuje ten enzym niż butyrylocholinesterazę, enzym obecny głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otępienie w chorobie Alzheimera

U pacjentów z otępieniem alzheimerowskim uczestniczących w badaniach klinicznych, podawanie donepezylu w pojedynczych dawkach dobowych 5 mg lub 10 mg prowadziło do zahamowania aktywności acetylocholinesterazy (mierzonej w błonach komórkowych erytrocytów) w stanie stacjonarnym, wynoszące odpowiednio 63,6% i 77,3%, jeśli pomiaru dokonywano po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie acetylocholinesterazy w erytrocytach przez chlorowodorek donepezylu

koreluje ze zmianami w ADAS-Cog, czulej skali oceniającej wybrane aspekty czynności poznawczych. Nie prowadzono badań nad wpływem chlorowodoru donepezylu na neuropatologię choroby podstawowej. Nie można zatem przyjąć, że produkt leczniczy Altzer wywiera jakikolwiek wpływ na rozwój choroby.

Skuteczność leczenia donepezylem oceniano w czterech badaniach z grupą kontrolną placebo, 2 badaniach trwających 6 miesięcy i 2 badaniach trwających 1 rok.

Podczas sześciomiesięcznego badania klinicznego, na koniec leczenia donepezylem przeprowadzono analizę z jednoczesnym zastosowaniem trzech kryteriów skuteczności: skali ADAS-Cog (mierzącej sprawność poznawczą), skali Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (mierzącej funkcję globalną) i skali Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (mierzącej zdolność funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym, zainteresowania i samoobsługę).

Pacjenci spełniający poniższe kryteria zostali zaliczeni do grupy pacjentów odpowiadających na leczenie.

Odpowiedź = Poprawa w skali ADAS-Cog o co najmniej 4 punkty

Brak pogorszenia w skali CIBIC +

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

	% odpowiedzi	
	Populacja wyodrębniona zgodnie z zamiarem leczenia n=365	Populacja możliwa do oceny n=352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa otrzymująca donepezyl 5 mg	18%*	18%*
Grupa otrzymująca donepezyl 10 mg	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

Donepezyl wywoływał zależne od dawki, statystycznie istotne zwiększenie odsetka pacjentów, których uznano za odpowiadających na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Maksymalne stężenie leku w osoczu osiągnęto po około 3 do 4 godzin po podaniu doustnym. Stężenie leku w osoczu i pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Ponieważ okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 70 godzin, wielokrotne podawanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stan zbliżony do stacjonarnego osiąga się w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu i odpowiednia aktywność farmakodynamiczna wykazują niewielką zmienność w ciągu doby.

Pokarm nie wywiera wpływu na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

Dystrybucja: Chlorowodorek donepezylu w około 95% wiąże się z białkami osocza ludzkiego. Nie wiadomo, czy z białkami osocza wiąże się aktywny metabolit, 6-O-demetylodonepezyl. Dystrybucja chlorowodorku donepezylu w różnych tkankach ciała nie została ostatecznie zbadana. Jednakże w badaniu dotyczącym równowagi masy, prowadzonym z udziałem zdrowych mężczyzn, którym podano pojedynczą dawkę 5 mg chlorowodorku donepezylu znakowanego izotopem ^{14}C , około 28% radioaktywności pozostało nieodzyskane po upływie 240 godzin. Wskazuje to, że chlorowodorek donepezylu i/lub jego metabolity mogą pozostawać w organizmie dłużej niż 10 dni.

Metabolizm/wydalanie: Chlorowodorek donepezylu jest zarówno wydalany z moczem w postaci niezmienionej, jak i ulega przemianie z udziałem układu cytochromu P450 w wiele metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodorku donepezylu znakowanego izotopem ^{14}C , radioaktywność osocza, wyrażona w procentach dawki podanej, występowała przede wszystkim jako niezmieniony chlorowodorek donepezylu (30%), 6-O-demetylodonepezyl (11% - jedyny metabolit wykazujący aktywność zbliżoną do chlorowodorku donepezylu), cis-N-tlenek donepezylu (9%), 5-O-demetylodonepezyl (7%) oraz 5-O-demetylodonepezyl sprzężony z kwasem glukuronowym (3%). Około 57% całkowitej radioaktywności podanej wykryto w moczu (17% w postaci niezmienionego donepezylu), a 14,5% w kale, co wskazuje, że biotransformacja i wydalanie nerkowe są głównymi drogami eliminacji. Brak dowodów wskazujących na wewnątrzwątrobową recyrkulację chlorowodorku donepezylu i/lub któregośkolwiek z jego metabolitów.

Stężenia donepezylu w osoczu wykazują stopniowy spadek, z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenie chlorowodorku donepezylu w osoczu. Nie prowadzono formalnych badań nad właściwościami farmakokinetycznymi donepezylu u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z otępieniem alzheimerowskim lub naczyniowym. Jednakże średnie stężenie leku w osoczu u chorych jest bardzo zbliżone do tego, które stwierdza się u młodych, zdrowych ochotników.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stężenie donepezylu w stanie stacjonarnym jest zwiększone; średnia wartość AUC o 48%, a średnie C_{\max} o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zakrojone na szeroką skalę badania na zwierzętach eksperymentalnych wykazały, że omawiana substancja wywołuje nieliczne efekty różne od pobudzenia układu cholinergicznego, będącego zamierzonym działaniem farmakologicznym leku (patrz punkt 4.9). Badania nad mutacją prowadzone na komórkach bakteryjnych i komórkach ssaków wykazały brak działania mutagennego donepezylu. *In vitro* obserwowano pewne działania klastogenne przy stężeniach leku ewidentnie toksycznych dla komórek i przeszło 3000 razy przekraczających stężenie leku w osoczu po osiągnięciu stanu stacjonarnego. Nie obserwowano działania klastogennego ani innych działań genotoksycznych w teście mikrojądrowym w komórkach mysich *in vivo*. Długofalowe badania nad karcynogennością u szczurów i myszy nie wykazały potencjału rakotwórczego leku.

Chlorowodorek donepezylu nie miał wpływu na płodność szczurów, nie działał teratogenicznie na szczury ani na króliki, ale podawany ciężarnym samicom szczura w dawce 50 razy większej od dawki stosowanej u ludzi wywierał niewielki wpływ na występowanie martwych urodzeń i przeżycie osesków we wczesnym okresie (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Talk
Makrogol 3350
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek E 171
Żelaza tlenek żółty E 172 (dotyczy wyłącznie dawki 10 mg).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 28, 30, 56 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugalia
tel.: +351 960 84 10
faks: +351 21 961 51 02
e-mail: geral@hikma.pt

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

5 mg: <[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>
10 mg: <[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

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

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

