CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donepezil hydrochloride Sanovel, 5 mg tabletki powlekane
Donepezil hydrochloride Sanovel, 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka 5 mg zawiera 5 mg chlorowodorku donepezylu, co odpowiada 4,56 mg donepezylu.
Każda tabletka 10 mg zawiera 10 mg chlorowodorku donepezylu, co odpowiada 9,12 mg donepezylu.
Substancja pomocnicza: Każda tabletka powlekana zawiera 86,1 mg, 172,1 mg bezwodnej laktozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Donepezil HCl Sanovel 5 mg tabletki powlekane:
białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 7,12 mm i grubości 3,25 mm.

Donepezil HCl Sanovel 10 mg tabletki powlekane:
jasnożółte, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 9,11 mm i grubości 4.03 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Donepezil HCL Sanovel jest wskazany do objawowego leczenia lekkiej i średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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 donepezilem należy rozpocząć jedynie wtedy, gdy możliwa jest stała kontrola przyjmowania leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie produktu. Ocena korzyści terapeutycznych donepezilu powinna być wykonywana regularnie. Należy rozważyć odstawienie leku, gdy nie występuje już działanie lecznicze. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji pacjenta na donepezil.
Po przerwaniu leczenia obserwowano stopniowe zmniejszanie się korzystnych skutków leczenia produktem Donepezil HCL Sanovel.

Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku:
Dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę (podawana raz na dobę). Lek Donepezil HCL Sanovel 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 stacjonarnego stężenia chlorowodorku donepezilu. 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 dobowa wynosi 10 mg. Brak badań klinicznych dotyczących dawek większych niż 10 mg na dobę.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby:
Podobny schemat dawkowania można stosować u pacjentów z niewydolnością nerek, ponieważ nie wpływa ona na klirens chlorowodorku donepezilu.

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

Dzieci:
Produkt Donepezil HCL Sanovel nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Lek Donepezil HCL Sanovel należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed snem.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Donepezil HCL Sanovel jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na chlorowodorek donepezilu, pochodne piperydyny lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie leku Donepezil HCL Sanovel 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:
Lek Donepezil HCL Sanovel jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiotczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcynylocholiny 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 czy nie wystąpią u nich objawy choroby wrzodowej. W badaniach klinicznych z Donepezil HCL Sanovel 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 lekiem Donepezil HCL Sanovel 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 Donepezil HCL Sanovel jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby:

Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Laktoza:
Produkt zawiera laktozę. 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 u pacjentów z otępieniem naczyniopochodnym:
Przeprowadzono trzy badania kliniczne, trwające 6 miesięcy, u pacjentów z prawdopodobnym lub możliwym 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 chlorowodorek donepezilu 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 współczynnik umieralności u pacjentów stosujących chlorowodorek donepezilu w dawce 5 mg na dobę wynosił 4/208 (1,9%); w dawce 10 mg na dobę – 3/215 (1,4%) oraz w grupie otrzymującej placebo – 1/193 (0,5%). W trzecim badaniu współczynnik umieralności u pacjentów stosujących 5 mg chlorowodorku dopenezilu 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 chlorowodorek donepezilu (1,7%) niż w grupie placebo (1,1%). Różnica ta nie była jednak znamienna statystycznie. Większość zgonów zarówno u pacjentów stosujących chlorowodorek donepezilu, 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 chlorowodorek donepezilu 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 chlorowodorek donepezilu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek donepezilu 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 chlorowodorku donepezilu. W badaniach *in vitro* wykazano, że w przemianach metabolicznych chlorowodorku donepezilu 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 chlorowodorku donepezilu 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 donepezilu. W badaniu u zdrowych ochotników, ketokonazol zwiększał średnie stężenia donepezilu o około 30%. Leki pobudzające izoenzymy, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol mogą zmniejszać stężenie donepezilu. Ze względu na to, że nie jest znany zakres hamowania ani indukcji, należy zachować ostrożność w przypadku podawania leków w takich skojarzeniach. Chlorowodorek donepezilu może zaburzać działanie leków cholinolitycznych. Ponadto może wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania sukcynylocholiny, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub agonistów cholinergicznych, lub leków beta-adrenolitycznych wpływających na układ przewodzący serca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:
Nie istnieją żadne adekwatne dane związane z przyjmowaniem donepezilu przez kobiety w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano teratogennego działania chlorowodorku donepezilu, natomiast obserwowano toksyczność przed- i pourodzeniową (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne ryzyko dla ludzi.

Leku Donepezil HCL Sanovel nie należy stosować w okresie ciąży z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to zdecydowanie konieczne.

Karmienie piersią:
Chlorowodorek donepezilu przenika do mleka samic szczurów. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezilu jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących piersią. Brak badań dotyczących stosowania chlorowodorku donepezilu u kobiet karmiących piersią. Dlatego kobiety przyjmujące donepezil nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Donepezil HCL Sanovel ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.
Otępienie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn. Ponadto chlorowodorek donepezilu 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 obsługiwania maszyn przez pacjenta stosującego chlorowodorek donepezilu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas leczenia chlorowodorkiem donepezilu najczęściej występują następujące działania niepożądane: biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.
Poniżej przedstawiono działania niepożądane chlorowodorku donepezilu zgłaszane więcej niż raz z uwzględnieniem klasyfikacji układów narządów oraz następującej częstości występowania. Częstości definiuje się w następujący sposób: bardzo częste (≥1/10); częste (≥1/100 do <1/10); niezbyt częste (≥1/1000 do 1/100); rzadkie (≥1/10 000 do 1/1000); bardzo rzadkie (<1/10000), nieznane (niemożliwe jest ustalenie na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne		Omamy** Pobudzenie** Agresywne zachowanie**		
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia* Zawroty głowy Bezsenność	Napady drgawkowe*	Objawy pozapiramidowe
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia żołądkowe	Krwawienia z przewodu pokarmowego Owrzodzenia żołądka i dwunastnicy	

Schorzenia wątrobowo-żółciowe				Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśniowe		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bóle głowy	Uczucie zmęczenia Ból		
Badania dodatkowe			Nieznaczne zwiększenie aktywności formy mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Wypadki		

*U pacjentów badanych w kierunku omdleń lub napadów drgawkowych należy rozważyć możliwość wystąpienia bloku serca lub zahamowania zatokowego (patrz punkt 4.4).
**Halucynacje, pobudzenie oraz zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.
*** W przypadku niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu Donepezil HCl Sanovel.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana średnia dawka śmiertelna chlorowodorku donepezilu 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 Donepezil HCl Sanovel można podać trzeciorzędowe leki cholinolityczne, takie jak atropina. Zaleca się stopniowe dożylne 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 glikopirolan. Nie wiadomo, czy

chlorowodorek donepezilu 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 DA 02.

Chlorowodorek donepezilu jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem esterazy acetylocholinowej, głównej esterazy cholinowej w mózgu. W badaniach in vitro wykazano, że chlorowodorek donepezilu 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 leku Donepezil HCL Sanovel 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 donepezilu aktywności esterazy acetylocholinowej w krwinkach czerwonych jest skorelowane ze zmianami w skali ADAS-cog, służącej do oceny wybranych aspektów poznawczych. Nie badano wpływu chlorowodorku donepezilu na neuropatologię choroby Alzheimera. Dlatego nie można przyjąć, że Donepezil HCL Sanovel wywiera jakikolwiek wpływ na przebieg tej choroby. Skuteczność leczenia chlorowodorkiem donepezilu badano w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających 6 miesięcy oraz 2 badaniach trwających rok. W 6-miesięcznym badaniu klinicznym oceniano skuteczność chlorowodorku donepezilu, 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 otrzymująca placebo	10%	10%
Grupa otrzymująca chlorowodorek donepezilu 5 mg	18%*	18%*
Grupa otrzymująca chlorowodorek donepezilu 10 mg	21%*	22%**

* $p<0,05$
** $p<0,01$

Chlorowodorek donepezilu 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 donepezilu w osoczu i pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 70 godzin, tym samym wielokrotne podanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego osiągania stanu stacjonarnego. Stan równowagi stężenia występuje w 3 tygodnie od rozpoczęcia leczenia. Po wystąpieniu stanu równowagi stężenie chlorowodorku donepezilu i związane z nim działanie farmakodynamiczne leku wykazuje nieznaczne wahania w czasie doby.
Pokarm nie wpływał na wchłanianie leku.

Dystrybucja:
Chlorowodorek donepezilu wiąże się w około 95% z białkami osocza. Nie jest znany stopień wiązania jego czynnego metabolitu 6-O-demetylodonepezilu z białkami osocza. Nie badano dystrybucji chlorowodorku donepezilu do różnych tkanek organizmu. Po podaniu zdrowym ochotnikom płci męskiej jednorazowo 5 mg chlorowodorku donepezilu znakowanego izotopem ^{14}C, około 28% radioaktywności pozostało nieodzyskane po 240 godzinach od podania. Wskazuje to, że chlorowodorek donepezilu i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie dłużej niż 10 dni.

Metabolizm i wydalanie:
Chlorowodorek donepezilu 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 chlorowodorku donepezilu znakowanego ^{14}C radioaktywność, wyrażona jako procent podanej dawki, występowała w osoczu głównie w postaci niezmienionego chlorowodorku donepezilu (30%), 6-O-demetylodonepezilu (11% – jedyny czynny metabolit o aktywności zbliżonej do chlorowodorku donepezilu), cis-N-tlenku donepezilu (9%), 5-O-demetylodonepezilu (7%) oraz produktu sprzężenia 5-O-demetylodonepezilu z kwasem glukuronowym (3%). Około 57% radioaktywności podanej dawki wykryto w moczu (z tego 17% w postaci niezmienionego chlorowodorku donepezilu), 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 chlorowodorku donepezilu i (lub) jakiegokolwiek z jego metabolitów.
Stężenie chlorowodorku donepezilu 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 chlorowodorku donepezilu w osoczu. Brak badań farmakokinetyki chlorowodorku donepezilu u ochotników w podeszłym wieku ani u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera lub otępieniem naczyniopochodnym. Średnie stężenia chlorowodorku donepezilu w osoczu u tych pacjentów były bardzo zbliżone do tych występujących w osoczu u młodych, zdrowych ochotników.
U pacjentów z lekką 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 donepezilu rzadko wywiera działanie farmakologiczne inne niż pobudzenie układu cholinergicznego (patrz punkt 4.9).
Chlorowodorek donepezilu nie działał mutagennie w testach mutacji komórek bakteryjnych i komórek ssaków. Nieznaczne działanie klastogenne wystąpiło in vitro po zastosowaniu chlorowodorku donepezilu w stężeniach większych niż stężenie toksyczne dla komórek i ponad 3000 razy przekraczających stężenie w stanie równowagi. W badaniu in vivo na myszach (test mikrojądrowy) nie stwierdzono działania klastogennego ani innych przykładów działania genotoksycznego. W

długoterminowych badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego chlorowodorku donepezilu.
Chlorowodorek donepezilu nie wpływał na płodność szczurów i nie działał teratogennie u szczurów i królików. Podawany ciężarnym samicom szczurów w dawce 50-krotnie większej, niż dawka stosowana u ludzi, nieznaczne 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
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka:
Tabletki 5 mg:
Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171).

Tabletki 10 mg:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171).
Glikol propylenowy
powidon K25
Żelaza tlenek żółty (E 172).

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 w tekturowym pudełku

Wielkość opakowań: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112,120 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA *DOPUSZCZENIE* DO OBROTU

Sanovel Holding B.V.
Kruisdonk 66
6222 Maastricht
Holandia

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

Do uzupełnienia na szczeblu krajowym 18893, 18894

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

2011-11-14

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011-11-14