CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donegen ODT, 5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 5 mg tabletka zawiera 5 mg donepezylu chlorowodorku równoważność 4,56 mg donepezylu.

Substancje pomocnicze:

Dla postaci 5 mg: każda tabletka ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawiera 70,30 mg mannitolu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACETYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Donegen ODT 5 mg są to białe, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem “DL 5” po jednej stronie i “M” po drugiej stronie.

.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Donegen ODT jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnej lub umiarkowanej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli i osoby w podeszłym wieku:
Leczenie rozpoczyna się zwykle od dawki 5 mg na dobę (w jednej dawce dobowej). Donegen ODT należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed udaniem się na spoczynek. Tabletkę należy umieścić na języku i poczekać, aż się rozpadnie przed połknięciem. Lek można popić wodą lub nie, w zależności od preferencji pacjenta. Dawkę 5 mg na dobę należy stosować co najmniej przez miesiąc, co umożliwi ocenę najwcześniejszej klinicznej odpowiedzi na lek i ustalenie się stężenia stacjonarnego chlorowodorku donepezylu we krwi. Po miesięcznej ocenie klinicznej leczenia dawką 5 mg na dobę, dawkę leku Donegen ODT można zwiększyć do 10 mg na dobę (w jednej dawce dobowej). Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 10 mg. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie były oceniane 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 donepezylem powinno być rozpoczęte tylko wówczas, gdy opiekun jest w stanie regularnie kontrolować przyjmowanie leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące może być prowadzone do czasu, gdy jest korzystne dla pacjenta. Z tego względu należy regularnie oceniać skuteczność kliniczną donepezylu. W razie ustania korzystnego działania należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi na donepezyl.

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe zanikanie korzystnych skutków działania donepezylu.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek można stosować podobny schemat dawkowania, ponieważ wydalanie chlorowodorku donepezylu nie zależy od sprawności nerek.

Ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji (patrz punkt 5.2) u pacjentów z łagodnymi lub średnio nasilonymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zwiększanie dawki w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci:

Donegen ODT nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Donegen ODT jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na chlorowodorek donepezylu, pochodne piperydyny lub którykolwiek ze składników preparatu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono jeszcze skuteczności leku Donegen ODT u pacjentów z zaawansowaną chorobą Alzheimera, innymi rodzajami demencji, innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. zaburzeń poznawczych związanych 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 (zespołem tachykardia-bradykardia) 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 ryzyko bloku sercowego lub wydłużenia czasu pobudzeń zatokowych.

Choroby układu pokarmowego:

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, czy nie występują u nich objawy choroby wrzodowej. Jednakże badania kliniczne donepezylu nie wykazały w porównaniu do placebo wzrostu częstości występowania wrzodów trawiennych ani krwawień z przewodu pokarmowego.

Choroby układu moczowo-płciowego:

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

Choroby neurologiczne:

Zdaniem niektórych cholinomimetyki mogą wywoływać uogólnione drgawki, jednakże mogą one być też przejawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą też nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Choroby układu oddechowego:

Ze względu na działanie cholinomimetyczne inhibitory cholinesterazy należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których diagnozowano astmę lub przewlekłą chorobę oskrzelowo-płucną.

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

Ciężka niewydolność wątroby:

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

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

W zestawieniu wszystkich badań nad chorobą Alzheimera (n = 4146) oraz w zestawieniu tych badań nad chorobą Alzheimera 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 i*n 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 rifampicyna, 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 posiadającymi aktywność antycholinergiczną. Istnieje też możliwość synergistycznego działania przy jednoczesnym podawaniu takich leków jak sukcynylocholina, inne blokery płytki nerwowo-mięśniowej, cholinomimetyki lub beta-blokery wywierające wpływ na przewodzenie wewnątrzsercowe.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Brak wystarczających danych odnośnie stosowania donepezylu u kobiet ciężarnych.

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

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

Laktacja:

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

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn

Donepezyl 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, donepezyl może wywoływać zmęczenie, zawroty głowy i kurcze mięśni, zwykle podczas rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki.
Lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać zdolność pacjentów leczonych donepezylem 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 (1/10), częste (1/100, < 1/10), niezbyt częste (1/1000, < 1/100), rzadkie (> 1/10.000, < 1/1000), bardzo rzadkie (<1/10.000), nie znane (nie można ich ustalić na podstawie dostępnych danych).

Układ/Narząd	**Bardzo częste**	**Częste**	**Niezbyt częste**	**Rzadkie**
Zakażenia i infestacje		przeziębienie		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		anoreksja		
Zaburzenia psychiatryczne		halucynacje** podniecenie ** zachowania agresywne **		
Zaburzenia układu nerwowego		omdlenia* zawroty głowy bezsenność	drgawki*	objawy pozapiramidowe
Zaburzenia kardiologiczne			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 nerek i układu moczowego		nietrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	ból głowy	znużenie ból		
Badania diagnostyczne			niewielki wzrost stężenia mięśniowej kinazy kreatynowej w osoczu	
Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne		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

Donegen ODT jest swoistym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy.
Mediana dawki śmiertelnej chlorowodorku donepezylu oznaczona po doustnym podaniu jednorazowej dawki u myszy wynosi 45 mg/kg, a u szczurów 32 mg/kg lub odpowiednio około 225-krotność i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg na dobę. Zależne od dawki objawy stymulacji cholinergicznej obserwowano u zwierząt. Obejmowały one: redukcję ruchów spontanicznych, przyjmowanie pozycji leżącej z pyszczkiem do ziemi, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, zahamowanie oddychania, ślinienie się, zwężenie źrenicy, drganie pęczkowe mięśni oraz obniżenie temperatury ciała.

Przedawkowanie inhibitorów acetylocholinesterazy może doprowadzić do kryzy cholinergicznej charakteryzującej się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem się, poceniem się, 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 donepezylu można użyć trzeciorzędowych leków antycholinergicznych, takich jak atropina. Zaleca się dożylne podawanie siarczanu atropiny, początkowo w dawce 1,0 do 2,0 mg, a następnie 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 chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą być usunięte z organizmu drogą dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw demencji, antycholinergiczne;
Kod ATC: N06DA02

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

<u>Choroba Alzheimera</u>

U pacjentów z alzheimerem uczestniczących w badaniach klinicznych, podawanie chlorowodorku donepezylu raz na dobę 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, czułej skali badającej określone aspekty poznawcze. Zdolność chlorowodorku donepezylu do zmiany

przebiegu leżących u podłoża choroby zmian neuropatologicznych nie była badana. Z tego względu nie można uważać, że chlorowodorek donepezylu ma jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

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

W badaniu sześciomiesięcznym po zakończeniu leczenia donepezylem 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 samodzielności w społeczności, zdolności do 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	
	Populacja leczona n = 365	Populacja oceniana n = 352
Grupa Placebo	10%	10%
Grupa Donepezyl HCI 5 mg	18%*	18%*
Grupa Donepezyl HCI 10 mg	21%*	22%**

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalny poziom 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 wysycania organizmu. Stan stacjonarny osiągany jest mniej więcej w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenia chlorowodorku donepezylu i aktywność farmakokinetyczna leku wykazują jedynie niewielkie wahania w ciągu doby.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie chlorowodorku donepezylu.

Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu jest w ok. 95% związany z białkami osocza. Stopień wiązania aktywnego metabolitu, 6-O-dezmetylodonepezylu, jest nieznany. Dystrybucja chlorowodorku donepezylu w różnych tkankach ciała nie była szczegółowo badana. Jednakże w badaniu równowagi masy przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach 240 godzin po podaniu pojedynczej dawki 5 mg

chlorowodorku donepezylu znaczonego węglem ^{14}C, około 28% znakowania pozostawało do odzyskania. Świadczy to o tym, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą utrzymywać się w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/Wydalanie

Chlorowodorek donepezylu 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 chlorowodorku donepezylu znaczonego węglem ^{14}C, radioaktywność osocza wyrażona jako odsetek podanej dawki była obecna głównie w postaci niezmetabolizowanego chlorowodorku donepezylu (30%), 6-O-dezmetylo donepezylu (11% - jedyny metabolit wykazujący aktywność zbliżoną do chlorowodorku 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 chlorowodorku donepezylu i (lub) któregokolwiek z jego metabolitów.

Stężenie donepezylu w osoczu spada, zaś okres półtrwania wynosi ok. 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia chlorowodorku donepezylu. Farmakokinetyka donepezylu nie była formalnie badana u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z chorobą Alzheimera lub demencją naczyniopochodną. Jednakże 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). Donepezyl nie wykazuje działań mutagennych w testach bakteryjnych ani komórek ssaków. *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 karcinogenności brak dowodów na potencjał onkogenny zarówno u szczurów jak i u myszy.

Chlorowodorek donepezylu nie wpływa na płodność szczurów, nie jest też teratogenny 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. WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Krzemionka koloidalna bezwodna
Hydroksypropylocelulozа
Acesulfam potasowy
Glicyna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krospowidon
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki 5 mg:

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudelku.
Opakowania po* 7,10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 120 i 180 tabletek.

*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU 17710

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA 20.01.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 20.01.2011 r.