

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donecept, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg chlorowodorku donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza:

Donecept, 10 mg, tabletka powlekana zawiera 185 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Donecept, 10 mg, tabletka powlekana białozółta, okrągła i dwuwypukła z wytłoczeniem „DZ 10” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Donecept jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli/osoby w podeszłym wieku

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg na dobę (w jednorazowej dawce). Lek Donecept powinien być przyjmowany doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed snem. Dawkę 5 mg powinno się utrzymywać przez okres co najmniej jednego miesiąca, co pozwala na wystarczającą ocenę skuteczności leczenia i uzyskanie stężenia stacjonarnego chlorowodorku donepezylu. Po jednomiesięcznej ocenie klinicznej leczenia dawką 5 mg na dobę, dawka preparatu Donecept może zostać zwiększona do 10 mg na dobę (w jednorazowej dawce). Maksymalna zalecana dawka dobową to 10 mg. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie były przebadane klinicznie.

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno zostać postawione w oparciu o zaakceptowane wytyczne (np. DSM IV, ICD 10). Terapia donepezylem powinna być rozpoczynana, jeśli opiekun pacjenta będzie mógł nadzorować regularne przyjmowanie preparatu przez chorego.

Leczenie podtrzymujące należy kontynuować tak długo, jak występują korzyści z leczenia dla pacjenta.

Dlatego też konieczna jest regularna ocena kliniczna działania donepezylu.

Przerwanie leczenia należy rozważyć wtedy, gdy nie stwierdza się już działania leczniczego. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

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

Dla dawek, których nie można uzyskać stosując tabletki 10 mg, dostępny jest preparat Donecept o mocy 5 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Ten sam schemat dawkowania należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ w tych warunkach klirens chlorowodoru donepezylu nie jest zakłócony.

W związku ze zwiększoną ekspozycją u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2), dawka powinna być zwiększana w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Lek Donecept nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża, patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania donepezylu u pacjentów z ciężką postacią otępienia w chorobie Alzheimera, innymi rodzajami otępienia lub innymi typami zaburzeń pamięci (np. zaburzenia pamięci związane z procesami starzenia).

Znieczulenie ogólne:

Donepezyl jako inhibitor cholinesterazy prawdopodobnie nasila działanie leków zwiotczających mięśnie, pochodnych sukcynylocholiny, stosowanych podczas znieczulenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego:

W związku z działaniem farmakologicznym, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość pracy serca (np. bradykardia). Może to być szczególnie ważne u pacjentów z zespołem „chorego węzła zatokowego” (ang. „sick sinus syndrome”) lub innymi zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

Obserwowano także omdlenie i napady drgawkowe. Podczas badania pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego.

Choroby żołądka i jelit:

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wrzodowej, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani w kierunku objawów choroby wrzodowej. W badaniach klinicznych nie stwierdzono jednakże, aby donepezyl zwiększał w stosunku do placebo ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej, bądź krwawień z przewodu pokarmowego.

Układ moczowo-płciowy:

Chociaż nie obserwowano tego w badaniach klinicznych donepezylu, leki o działaniu cholinomimetycznym mogą spowodować niedrożność ujścia pęcherza moczowego.

Stany neurologiczne:

Napady drgawkowe: przypuszcza się, że leki cholinomimetyczne mogą przyczyniać się do wystąpienia uogólnionych napadów drgawkowych. Nie mniej jednak skłonność do napadów drgawkowych może być także objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą potencjalnie nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Choroby układu oddechowego:

Ze względu na działanie cholinomimetyczne, inhibitory cholinoesterazy powinny być ostrożnie przepisywane pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Należy unikać jednoczesnego przyjmowania donepezylu z innymi inhibitorami acetylocholinoesterazy, agonistami i antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby:

Brak doświadczeń dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Nietolerancja laktozy:

Ten produkt leczniczy zawiera w swoim składzie laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Śmiertelność w badaniach klinicznych otępienia naczyniopochodnego

W trzech badaniach klinicznych, trwających 6 miesięcy, badano pacjentów wg kryteriów NINDS-AIREN z prawdopodobnym lub możliwym otępieniem naczyniopochodnym (VaD – ang. Vascular dementia). Kryteria NINDS-AIREN zostały opracowane do identyfikacji pacjentów, których otępienie wydaje się mieć wyłącznie przyczyny naczyniowe i wyłącza pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu, współczynniki umieralności wynosiły 2/198 (1,0%) w przypadku chlorowodoru donepezylu 5 mg, 5/206 (2,4%) w przypadku chlorowodoru donepezylu 10 mg i 7/199 (3,5%) w przypadku placebo. W drugim badaniu współczynniki umieralności wynosiły 4/208 (1,9%) w przypadku chlorowodoru donepezylu 5mg, 3/215 (1,4%) w przypadku chlorowodoru donepezylu 10 mg i 1/193 (0,5%) w przypadku placebo. W trzecim badaniu współczynniki umieralności wynosiły 11/648 (1,7%) w przypadku chlorowodoru donepezylu 5 mg i 0/326 (0%) w przypadku placebo. Współczynnik umieralności w trzech badaniach połączonych VaD w grupie chlorowodoru donepezylu (1,7%) był liczbowo wyższy niż w grupie placebo (1,1%), jednak ta różnica nie była znacząca statystycznie. Większość zgonów u pacjentów przyjmujących chlorowodorek donepezylu lub placebo było rezultatem różnych przyczyn naczyniowych, które mogłyby być oczekiwane w tej populacji pacjentów w podeszłym wieku z zasadniczą chorobą naczyniową. Analiza wszystkich zdarzeń naczyniowych nie zakończonych zgonem i śmiertelnych nie wykazała różnicy w częstości ich występowania w grupie chlorowodoru donepezylu w stosunku do grupy placebo.

Zbiórce wyniki badań nad chorobą Alzheimera (n=4146) oraz badań nad chorobą Alzheimera i innych badań nad otępieniem, w tym badań nad otępieniem naczyniowym (całkowite n=6888), wskazują, że współczynnik umieralności w grupach placebo liczbowo przewyższał ten współczynnik w grupach przyjmujących chlorowodorek donepezylu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chloroworek donepezylu i (lub) jego metabolity nie hamują metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny lub digoksyny u ludzi. Metabolizm chlorowodoru donepezylu nie jest zaburzany przy jednoczesnym przyjmowaniu digoksyny lub cymetydyny. Badania *in vitro* pokazują, że izoenzymy 3A4 cytochromu P450 oraz w mniejszym stopniu izoenzymy 2D6 biorą udział w metabolizmie donepezylu. Badania nad interakcjami lekowymi przeprowadzone *in vitro* wykazały, że ketokonazol i chinidyna, hamujące odpowiednio izoenzymy CYP3A4 i 2D6 hamują metabolizm donepezylu. Dlatego też, leki te, jak również inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu.

W badaniu przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, ketokonazol powodował zwiększenie średnich stężeń donepezylu o około 30%. Leki powodujące indukcję enzymów, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol mogą powodować zmniejszenie stężenia donepezylu. Ponieważ nie zostało określone znaczenie procesów inhibicji i indukcji, takie połączenia leków powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności. Chlorowodorek donepezylu może wchodzić w interakcje z lekami o działaniu antycholinergicznym. Może wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania sukcynylocholiny, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub agonistów układu cholinergicznego, lub beta-adrenolityków, które działają na układ przewodzący serca.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Brak wystarczających danych dotyczących zastosowania donepezylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego natomiast stwierdzono toksyczny wpływ na okres okołourodzeniowy i pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie zostało określone. Leku Donecept nie wolno stosować podczas ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią:

Donepezyl jest wydzielany do mleka u szczurów. Nie wiadomo czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany do mleka ludzkiego i nie prowadzono również żadnych badań u kobiet karmiących. Dlatego też, kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

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

Lek Donecept ma słaby lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Ośpienie może powodować upośledzenie zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. Ponadto donepezyl może powodować zmęczenie, zawroty głowy i skurcze mięśni, szczególnie na początku leczenia lub w trakcie zmiany dawki. Z tego powodu lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać zdolność pacjenta stosującego donepezyl do prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi skomplikowanych maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, skurcze mięśni, zmęczenie, wymioty i bezsenność.

Działania niepożądane obserwowane w więcej niż pojedynczych przypadkach zostały wyszczególnione poniżej, wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania została zdefiniowana w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Częste przeziębienia		
Zaburzenia		Jadłowstręt		

metabolizmu i odżywiania				
Zaburzenia psychiczne		Omamy **, Pobudzenie** Zachowania agresywne**		
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia* Zawroty głowy Bezsenna	Napady padaczkowe*	Objawy pozapiramidowe
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia żołądkowe	Krwawienia z przewodu pokarmowego Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zaburzenia czynności wątroby włącznie z zapaleniem wątroby***
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej		Skurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Uczucie zmęczenia Ból		
Badania			Nieznaczne zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy	
Urazy i zatrucia		Wypadki		

* U pacjentów, u których wystąpiło omdlenie lub napad drgawek należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku serca lub długich okresów zahamowania zatokowego (patrz punkt 4.4).

** Po zredukowaniu dawki lub odstawieniu leczenia obserwowano, że omamy, pobudzenie i zachowania agresywne ustąpiły.

*** Należy rozważyć przerwanie podawania leku Donecept w przypadku wystąpienia niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana średnia, śmiertelna dawka chlorowodorku donepezylu po podaniu doustnym pojedynczej dawki u myszy i szczurów wynosi odpowiednio - 45 i 32 mg/kg m.c. lub około 225 i 160 razy więcej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi, tj. 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki oznaki stymulacji cholinergiczej, które obejmowały zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, spowolniony oddech, ślinotok, zwężenie źrenic, drganie pęczkowe mięśni i obniżenie temperatury ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinoesterazy, może spowodować przełom cholinergiczny, który objawia się nasilonymi nudnościami, wymiotami, ślinotokiem, poceniem się, bradykardią, spadkiem ciśnienia krwi, utrudnieniem oddychania, zapaścią i drgawkami. Narastające osłabienie mięśni, jeżeli będzie dotyczyło mięśni oddechowych, może w konsekwencji spowodować śmierć.

Tak jak w innych przypadkach przedawkowania, należy zastosować środki ogólne, podtrzymujące funkcje życiowe. Trzeciorzędowe leki przeciwocholinergiczne, tj. atropina mogą być stosowane jako antidotum w przypadkach przedawkowania leku Donecept. Zaleca się podanie dożylnie siarczanu atropiny w stopniowo zwiększanej dawce: początkowo 1 mg do 2 mg dożylnie, następnie kolejne dawki w zależności od klinicznej odpowiedzi pacjenta.

Odnotowano nietypowe zmiany w ciśnieniu tętniczym krwi i częstości pracy serca w przypadku zastosowania innych preparatów cholinomimetycznych jednocześnie z czwartorzędnymi lekami przeciwocholinergicznymi np. z glikopirolanem. Nie wiadomo czy chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą być usuwane przy pomocy dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw otępieniu, antycholinoesteraza.
Kod ATC: N 06 DA 02

Chlorowodorek donepezylu jest specyficznym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy, głównej cholinoesterazy w mózgu. W badaniach *in vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinoesterazy niż butyrylocholinoesterazy, enzymu występującego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

U pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera, uczestniczących w badaniach klinicznych, podanie pojedynczych dawek dobowych 5 mg lub 10 mg donepezylu, związane było z zahamowaniem aktywności acetylocholinoesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6% i 77,3%, mierzonych po podaniu leku.

Zahamowanie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w czerwonych krwinkach po podaniu chlorowodorku donepezylu, korelowało ze zmianami w czulej skali ADAS-Cog, która mierzy wybrane elementy aktywności poznawczej. Chlorowodorek donepezylu nie był badany pod kątem

wpływu na zmianę przebiegu neuropatologii choroby. Dlatego też, donepezylu nie można uznać za środek mający wpływ na postęp choroby.

Skuteczność leczenia donepezylem została oceniona w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z czego dwa badania trwały 6 miesięcy, a pozostałe dwa trwały 1 rok.

W 6-cio miesięcznym badaniu klinicznym, na koniec leczenia donepezylem skuteczność terapii oceniano na podstawie łącznych wyników trzech testów: skali ADAS-Cog (ocena zdolności poznawczych), skali CIBIC - the Clinician Interview Basic Impression of Change with Caregiver Input (ocena zdolności ogólnego funkcjonowania) i Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (ocena zdolności przystosowania do funkcjonowania w społeczeństwie, w warunkach domowych, ocena zainteresowań i dbałości o siebie).

Pacjenci, którzy spełnili wymienione poniżej warunki, zostali uznani za grupę pacjentów odpowiadających na leczenie.

- Odpowiedź na leczenie = Poprawa o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog.
- Brak pogorszenia wyniku CIBIC.
- Brak pogorszenia wyniku Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale.

	% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie	
	Leczenie zaplanowane n=365	Grupa oceniana n=352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa-Donepezyl 5mg	18%*	18%*
Grupa-Donepezyl 10 mg	21%**	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Stosowanie donepezylu powodowało zależny od dawki znamieny statystycznie wzrost odsetka pacjentów zaliczonych do grupy odpowiadającej na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Najwyższe stężenie leku w osoczu obserwuje się od 3 do 4 godzin po podaniu doustnym. Stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie wzrasta proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, dlatego też wielokrotne podawanie pojedynczych dawek dobowych powoduje stopniowe osiągnięcie stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu około 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu, a także związane z tym parametry farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu doby.

Spożycie posiłku nie wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu w około 95% wiązany jest z białkami osocza. Nieznany jest stopień wiązania się z białkami osocza aktywnego metabolitu 6-O-desmetyldonepezylu. Dystrybucja chlorowodoru donepezylu w różnych tkankach organizmu nie została jednoznacznie określona. Jednakże w badaniach nad metabolizmem leku, przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, 240 godzin po podaniu jednorazowej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego węglem ^{14}C nie odzyskano około 28% podanego znacznika. Należy przypuszczać, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą pozostać w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/wydalanie

Chlorowodorek donepezylu jest wydany zarówno z moczem w postaci niezmienionej, jak również metabolizowany poprzez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po podaniu chlorowodoru donepezylu w pojedynczej dawce 5 mg znakowanej węglem ^{14}C , radioaktywność osocza, wyrażona jako procent podanej dawki, dotyczyła przede wszystkim niezmienionego chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-desmetylodonepezylu (11%-jeden metabolit, który wykazuje aktywność podobną do chlorowodoru donepezylu), N-tlenku cis- donepezylu (9%), 5-O-desmetylodonepezylu (7%) i związanego z glukuronidem 5-O-desmetylodonepezylu (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności wykryto w moczu (17% donepezylu w postaci niezmienionej) oraz 14,5% w kale, co może sugerować, że biotransformacja i wydalanie z moczem są głównymi drogami eliminacji. Brak danych, które sugerowałyby istnienie krążenia wątrobowo-jelitowego chlorowodoru donepezylu i (lub) jakiegokolwiek jego metabolitu.

Stężenia donepezylu w osoczu zmniejszają się wraz z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie znaczącego wpływu na stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu. Farmakokinetyka donepezylu nie była formalnie badana, ani u osób zdrowych w podeszłym wieku, ani u pacjentów z chorobą Alzheimera, czy też pacjentów z otępieniem pochodzenia naczyniowego. Nie mniej jednak, średnie stężenia leku w osoczu pacjentów były podobne do tych u zdrowych młodych ochotników.

Pacjenci z łagodnym do średniego stopniem zaburzeń czynności wątroby mieli zwiększone stężenie donepezylu w stanie stacjonarnym; u tych chorych średnia wartość AUC zwiększyła się o 48% a średnia wartość $C_{\max}$ o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach o szerokim zasięgu prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych, wykazano, że związek ten wywołuje niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne spójne z jego działaniem stymulującym układ cholinergiczny (patrz punkt 4.9). Donepezyl nie wykazuje działania mutagennego w badaniach mutacji komórek bakterii i ssaków. W badaniach *in vitro* obserwowano działania klastogenne w przypadku stężeń ewidentnie toksycznych dla komórek oraz ponad 3000 razy wyższych niż stężenia w osoczu, w stanie stacjonarnym. Nie obserwowano żadnych działań klastogennych ani genotoksycznych w badaniu *in vivo* na modelu mikrojądrowym u myszy. W długoterminowych badaniach nad kancerogennością nie stwierdzono działania onkogennego u szczurów ani myszy.

Chlorowodorek donepezylu nie wpływał na płodność u szczurów i nie miał działania teratogennego u szczurów i królików, ale miał niewielki wpływ na zwiększenie częstości martwych porodów i zmniejszenie przeżywalności młodych, jeżeli podawany był ciężarnym samicom szczura w dawkach 50-krotnie przekraczających dawki stosowane u ludzi (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Stearynian magnezu

Otoczka tabletki:

Opadry II 85F32120 Yellow
Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Talk
Dwutlenek tytanu (E171)
Żółty tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistery PVC/Aluminium

Pojemnik HDPE na tabletki z nakrętką LDPE i blokadą odkręcania

Wielkości opakowań:

Blistery: 7, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 98 lub 120 tabletek powlekanych.

Pojemnik na tabletki: 28, 30, 100 i 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður, Islandia

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO