

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donepezil Alet, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 5 mg donepezylu chlorowodorku, co odpowiada 4,50 mg donepezylu w postaci wolnej zasady.

Substancje pomocnicze: 79,32 mg laktozy jednowodnej na tabletkę powlekana.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 7,5 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Donepezil Alet stosuje się w leczeniu objawowym łagodnej i średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Osoby dorosłe/osoby w podeszłym wieku

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg/dobę (dawkowanie raz dziennie). Donepezil Alet należy przyjmować doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed snem. Dawkę 5 mg/dobę należy kontynuować przez okres co najmniej jednego miesiąca, co pozwala na ocenę kliniczną skuteczności leczenia oraz na uzyskanie stężenia stacjonarnego donepezylu chlorowodorku. Po trwającej jeden miesiąc klinicznej ocenie leczenia w dawce 5 mg/dobę możliwe jest zwiększenie dawki Donepezil Alet do 10 mg/dobę (dawkowanie raz dziennie). Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg. W badaniach klinicznych nie badano dawek wyższych niż 10 mg/dobę.

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w przebiegu choroby Alzheimera. Rozpoznanie powinno być przeprowadzone zgodnie z uznanymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem można rozpocząć tylko wtedy, gdy możliwa jest regularna kontrola przyjmowania leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo będzie z niego wynikała korzyść terapeutyczna dla pacjenta. Dlatego należy regularnie oceniać korzyści kliniczne ze stosowania donepezylu. W przypadku braku oznak działania terapeutycznego należy rozważyć odstawienie leku. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na donepezyl.

Po odstawieniu leku obserwuje się stopniowe cofanie się korzystnych efektów działania produktu Donepezil Alet.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Podobny schemat dawkowania leku można stosować w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdyż stan ten nie wpływa na klirens donepezylu chlorowodoru.

Z uwagi na możliwość zwiększonej ekspozycji na działanie leku u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2), dawkowanie powinno być dobrane w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby.

Dzieci

Produkt Donepezil Alet nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne piperydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Znieczulenie: Donepezylu chlorowodorek, który jest inhibitorem cholinesterazy, może wzmacniać działanie leków zwiotczających mięśnie, będącymi pochodnymi sukcynylocholiny, stosowanymi w trakcie znieczulenia ogólnego.

Choroby układu krążenia: Działanie farmakologiczne inhibitorów cholinesterazy może mieć wpływ wagotoniczny na częstość akcji serca (np. powodować bradykardię). Może być to szczególnie istotne w przypadku pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, na przykład z blokiem zatokowo-przedsionkowym lub przedsionkowo-komorowym.

Zgłaszano przypadki omdleń i napadów drgawek. Przy badaniu pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku sercowego lub długich zahamowań zatokowych.

Choroby układu pokarmowego: U pacjentów o zwiększonym ryzyku wrzodów, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), należy monitorować pod kątem ewentualnych objawów. W badaniach klinicznych donepezylu nie stwierdzono jednak wzrostu częstości występowania choroby wrzodowej lub krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu z placebo.

Choroby układu moczowopłciowego: Chociaż cholinomimetyki mogą powodować utrudnienie odpływu moczu z pęcherza moczowego, w badaniach klinicznych donepezylu takiego działania nie zaobserwowano.

Choroby układu nerwowego: Napady drgawek: Uważa się, że cholinomimetyki mogą w pewnym stopniu być przyczyną uogólnionych napadów drgawkowych, jednak występowanie drgawek może być również objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Choroby płuc: Z uwagi na działanie cholinomimetyczne inhibitorów cholinesterazy należy zachować ostrożność przy ich stosowaniu u pacjentów z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

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

Ciężka niewydolność wątroby: Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Leku nie powinni przyjmować pacjenci cierpiący na rzadką dziedziczną nietolerancję galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Śmiertelność w badaniach klinicznych nad otępieniem naczyniowym

Przeprowadzono trzy badania kliniczne, które trwały 6 miesięcy, z udziałem osób spełniających kryteria NINDS-AIREN dotyczące prawdopodobnego lub możliwego występowania otępienia naczyniopochodnego (VaD). Kryteria NINDS-AIREN zostały opracowane w celu identyfikowania pacjentów, których otępienie jest związane wyłącznie z podłożem naczyniowym i wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu wskaźnik śmiertelności wyniósł 2/198 (1,0%) dla donepezylu chlorowodoru 5 mg, 5/206 (2,4%) dla donepezylu chlorowodoru 10 mg i 7/199 (3,5%) dla placebo. W drugim badaniu wskaźniki śmiertelności wynosiły 4/208 (1,9%) dla donepezylu chlorowodoru 5 mg, 3/215 (1,4%) dla donepezylu chlorowodoru 10 mg i 1/193 (0,5%) dla placebo. W trzecim badaniu wskaźniki śmiertelności wyniosły 11/648 (1,7%) dla donepezylu chlorowodoru 5 mg i 0/326 (0%) dla placebo. Średni wskaźnik śmiertelności dla wszystkich trzech badań VaD w grupie przyjmującej donepezylu chlorowodorek (1,7%) był liczbowo wyższy niż w grupie przyjmującej placebo (1,1%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Większość zgonów pacjentów przyjmujących zarówno donepezylu chlorowodorek, jak i placebo, spowodowana była przyczynami o charakterze naczyniowym, spodziewanymi w badanej populacji pacjentów w podeszłym wieku ze współistniejącą chorobą naczyniową. Analiza wszystkich ciężkich incydentów naczyniowych zakończonych zgonem, jak i nie zakończonych zgonem, nie wykazała różnic w częstości ich występowania w grupie przyjmującej donepezylu chlorowodorek w porównaniu z grupą przyjmującą 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 (sumarycznie n=6888), wskazują, że wskaźnik śmiertelności w grupach placebo liczbowo przewyższał wskaźnik w grupach przyjmujących donepezylu chlorowodorek.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Donepezylu chlorowodorek ani żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny u ludzi. Jednoczesne podawanie digoksyny lub cymetydyny z donepezylu chlorowodorkiem nie ma wpływu na jego metabolizm. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że w metabolizmie donepezylu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 – 3A4 i, w mniejszym stopniu, 2D6. W badaniach interakcji między lekami przeprowadzonych *in vitro* wykazano, że ketokonazol i chinidyna, będące inhibitorami odpowiednio CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Dlatego te i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itraconazol i erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników podanie ketokonazolu zwiększało średnie stężenie donepezylu o około 30%. Induktory enzymów, jak np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina czy alkohol, mogą obniżać stężenie donepezylu. Ponieważ nie jest znany stopień działania hamującego lub indukującego, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych leków z donepezylem. Donepezylu chlorowodorek może wchodzić w interakcje z lekami o działaniu antycholinergicznym. Istnieje również możliwość działania synergicznego przy jednoczesnym stosowaniu takich leków, jak sukcynylocholina, inne środki blokujące połączenia nerwowo-mięśniowe, inne leki o działaniu antycholinergicznym, lub beta-blokery mające wpływ na przewodzenie pobudzeń w sercu.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w ciąży.

Badania u zwierząt nie wykazały działania teratogennego, ale wykazano toksyczność okołoporodową (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Donepezyl Alet nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja

Donepezyl przenika do mleka u szczurów. Nie wiadomo, czy donepezylu chlorowodorek przenika do mleka ludzkiego i nie ma badań dotyczących stosowania u kobiet w okresie laktacji. Dlatego kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

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

Donepezyl wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu.

Otępienie może powodować zaburzenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponadto, donepezyl może wywoływać odczucie zmęczenia, zawroty głowy i kurcze mięśniowe, głównie na początku leczenia lub przy zwiększaniu dawki. Lekarz prowadzący powinien regularnie oceniać zdolność pacjentów z chorobą Alzheimera przyjmujących donepezyl do prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi skomplikowanych urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane częściej niż w pojedynczych przypadkach są wymienione w poniższej tabeli i uszeregowane wg klasyfikacji układów i narządów oraz wg 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** Zachowania agresywne**		
Zaburzenia układu		Omdlenie*	Napady drgawek*	Objawy

nerwowego		Zawroty głowy Bezsenna		pozapiramidowe
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia gastryczne	Krwawienie 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 dróg moczowych		Nietrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Zmęczenie Ból		
Badania diagnostyczne			Nieznaczny wzrost stężenia mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy	
Urazy i zatrucia		Wypadki		

* Przy badaniu pacjentów w związku z wystąpieniem omdlenia lub napadu drgawek należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku sercowego lub długich zahamowań zatokowych (patrz punkt 4.4).

** Według doniesień omamy, pobudzenie i zachowania agresywne ustępowały pod wpływem zmniejszenia dawki lub odstawienia leku.

*** W przypadkach niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć możliwość odstawienia Donepezil Alet.

4.9 Przedawkowanie

Szacunkowa średnia dawka letalna donepezylu chlorowodoru po podaniu pojedynczej dawki doustnej u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 i 32 mg/kg, czyli w przybliżeniu odpowiednio 225 i 160 razy więcej niż najwyższa zalecana u ludzi dawka 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano związane z dawką objawy stymulacji cholinergiczej, obejmujące zmniejszenie ruchów samoistnych, pozycję leżącą twarzą w dół, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, depresję oddechową, ślinotok, zwężenie źrenic, pęczkowe drżenia mięśni i obniżoną temperaturę powierzchni ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może spowodować przełom cholinergiczny, charakteryzujący się silnymi nudnościami, wymiotami, wzmożonym ślinieniem i potliwością, bradykardią, niedociśnieniem tętniczym, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest zwiększone osłabienie mięśni, mogące doprowadzić do zgonu, jeśli obejmuje mięśnie oddechowe.

Jak w każdym przypadku przedawkowania, należy podjąć ogólne leczenie objawowe podtrzymujące czynności życiowe. Trzeciorzędowe leki przeciwocholinergiczne, jak np. atropina, mogą być stosowane jako antidotum w przypadkach przedawkowania Donepezil Alet. Zaleca się podawanie dożylnie siarczanu atropiny w stopniowo zwiększanych dawkach: dawka początkowa 1,0 do 2,0 mg *iv* oraz następne dawki w zależności od stanu pacjenta. Opisywano atypowe reakcje w postaci zmiany ciśnienia krwi i częstości pracy serca przy stosowaniu innych środków cholinomimetycznych podawanych jednocześnie z czwartorzędnymi lekami antycholinergicznymi, jak np. glikopirołan. Nie wiadomo, czy możliwe jest usunięcie z organizmu donepezylu chlorowodoru i/lub jego metabolitów poprzez zastosowanie dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw otępieniu, inhibitory cholinesterazy.

Kod ATC: N06DA02

Donepezylu chlorowodorek jest specyficznym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównej cholinesterazy znajdującej się w mózgu. Donepezylu chlorowodorek jest *in vitro* ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinesterazy niż butyrylocholinesterazy, enzymu występującego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów cierpiących na otępienie w chorobie Alzheimera podawanie pojedynczych dawek dobowych donepezylu chlorowodoru w wysokości 5 mg i 10 mg powodowało w stanie stacjonarnym zahamowanie aktywności acetylocholinesterazy (mierzonej w błonach erytrocytów) o 63,6% oraz o 77,3%, jeśli pomiaru dokonywano po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie aktywności acetylocholinesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez donepezylu chlorowodorek koreluje ze zmianami wyników w skali ADAS-cog – czulej skali badającej wybrane przejawy zdolności poznawczych. Nie zbadano wpływu donepezylu chlorowodoru na zmianę przebiegu podstawowego schorzenia neurologicznego. Nie można więc uważać, że donepezylu chlorowodorek ma jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

Skuteczność leczenia donepezylu chlorowodorkiem badano w czterech kontrolowanych badaniach z zastosowaniem placebo: w 2 badaniach trwających 6 miesięcy oraz w 2 badaniach trwających 1 rok.

W badaniach trwających 6 miesięcy skuteczność leczenia donepezylem oceniano na koniec leczenia przy użyciu trzech kryteriów: skali ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) – ocena zdolności poznawczych, CIBIC-Plus (Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) – ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania dokonana przez lekarza z uwzględnieniem opiekuna oraz skali ADL/CDR (Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale) – (Podskala Codziennych Czynności Klinicznej Oceny Ośpienia – mierząca zdolność do samodzielnego funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym oraz oceniająca zainteresowania i możliwość samodzielnego funkcjonowania).

Pacjentów spełniających poniższe kryteria uważano za odpowiadających na leczenie:

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

Brak pogorszenia w skali CIBIC.

Brak pogorszenia w skali ADL/CDR.

	Odpowiedź (%)	
	Populacja leczona n=365	Populacja oceniana n=352
Grupa przyjmująca placebo	10%	10%
Grupa przyjmująca donepezyl w dawce 5 mg	18%*	18%*
Grupa przyjmująca donepezyl w dawce 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezyl powodował proporcjonalny do dawki, statystycznie istotny wzrost odsetka pacjentów, u których stwierdzano pozytywną odpowiedź kliniczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po upływie około 3-4 godzin po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu i pole powierzchni pod krzywą wzrasta proporcjonalnie do dawki. Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 70 godzin, wskutek czego podawanie wielokrotnych dawek raz na dobę prowadzi do stopniowego zbliżania się do stanu stacjonarnego. Stan bliski stanowi stacjonarnemu jest osiągany w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenie donepezylu chlorowodoru w osoczu i związana z nim aktywność farmakodynamiczna wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Przyjmowanie posiłków nie ma wpływu na wchłanianie donepezylu chlorowodoru.

Dystrybucja: Donepezylu chlorowodorek w około 95% wiąże się z białkami osocza ludzkiego. Nieznany jest stopień związania z białkami osocza aktywnego metabolitu, 6-O-desmetyldonepezylu. Nie przeprowadzono rozstrzygających badań dystrybucji donepezylu chlorowodoru w różnych tkankach, jednak w badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej 240 godzin po podaniu pojedynczej dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego izotopem węgla ^{14}C nie odzyskano około 28% znakowanego węgla. Wyniki te sugerują, że donepezylu chlorowodorek i/lub jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez okres dłuższy niż 10 dni.

Metabolizm/wydalanie: Donepezylu chlorowodorek jest zarówno wydalany w niezmienionej postaci z moczem, jak również metabolizowany przez układ cytochromu P450 do licznych metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego izotopem węgla ^{14}C radioaktywność osocza, wyrażana w procentach podanej dawki, była obecna głównie w postaci niezmienionego donepezylu chlorowodoru (30%), 6-O-desmetyldonepezylu (11% - jedyny metabolit o aktywności podobnej do donepezylu chlorowodoru, *cis*-N-tlenku donepezylu (9%), 5-O-desmetyldonepezylu (7%) i 5-O-desmetyldonepezylu sprzężonego z kwasem glukuronowym (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności odzyskiwano z moczu (17% w postaci niezmienionego donepezylu), a 14,5% odzyskiwano z kału, co sugeruje, że biotransformacja i wydalanie z moczem są głównymi drogami wydalania leku. Brak jest danych wskazujących na obieg donepezylu chlorowodoru i/lub jego metabolitów w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

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

Płeć, rasa i palenie tytoniu w wywiadzie nie mają istotnego klinicznie wpływu na stężenie donepezylu chlorowodoru w osoczu. Farmakokinetyka donepezylu nie była badana u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z otępieniem typu Alzheimer'a lub otępieniem naczyniowym. Średnie stężenie w osoczu u tych pacjentów było jednak zbliżone do stężeń u młodych, zdrowych ochotników.

Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby wykazywali podwyższone stężenie stanu stacjonarnego donepezylu chlorowodoru; średnie AUC było większe o 48%, zaś średnie C_{max} o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania z udziałem zwierząt doświadczalnych wykazały, że substancja rzadko wywiera działania inne niż zamierzone działanie farmakologiczne, czyli stymulację cholinergiczną (patrz punkt 4.9). Donepezyl nie wykazywał właściwości mutagennych w testach na komórkach bakterii i ssaków. W wyraźnie toksycznych dla komórek stężeniach, przekraczających ponad 3000 razy stężenie stacjonarne w osoczu, w badaniach *in vitro* obserwowano pewien stopień działania klastogennego. W teście mikrojądrowym wykonywanym *in vivo* u myszy nie zaobserwowano działania klastogennego ani innych działań genotoksycznych. Długoterminowe badania rakotwórczości, zarówno u myszy, jak i u szczurów, nie wykazały takiego działania.

Donepezylu chlorowodorek nie wpływa na płodność u szczurów i nie wykazuje działania teratogennego u szczurów i królików, jednak podawany ciężarnym szczurom w dawce 50-krotnie przewyższającej dawkę stosowaną u ludzi wpływa nieznacznie na liczbę martwych płodów i przeżycie we wczesnym okresie po urodzeniu (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry White:
Hypromeloz 5 cP

Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 14, 28, 42, 56, 84, 98, 112 tabletek powlekanych.

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

Alet Pharmaceuticals S.A.
121, M. Alexandrou str.
12351, Ag. Varvara
Ateny
Grecja

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