

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pezilgen, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg chlorowodorku donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza:

Pezilgen, 5 mg, tabletki powlekana zawiera 92,5 mg laktozy (jako laktoza jednowodna).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Pezilgen, 5 mg, tabletki powlekana biała, okrągła i dwuwypukła z wytłoczeniem „DZ 5” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Pezilgen jest wskazany w objawowym leczeniu łagodnej i 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). Produkt Pezilgen powinien być przyjmowany doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed snem. Dawkę 5 mg powinno się stosować przez okres, co najmniej jednego miesiąca, co pozwoli oszacować najwcześniejszą odpowiedź kliniczną na leczenie i uzyskać stężenie stacjonarne chlorowodorku donepezylu. Po jednomiesięcznej ocenie skuteczności leczenia dawką 5 mg na dobę, dawkę produktu Pezilgen można zwiększyć do 10 mg na dobę (w jednorazowej dawce). Maksymalna zalecana dawka dobową to 10 mg. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie były zbadane klinicznie.

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z zaakceptowanymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Można rozpocząć leczenie donepezylem, tylko jeśli opiekun pacjenta będzie mógł nadzorować regularne przyjmowanie produktu przez chorego. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować tak długo, jak długo występują korzyści z leczenia dla pacjenta. Dlatego konieczna jest regularna ocena kliniczna działania donepezylu. Gdy nie stwierdza się już działania leczniczego, należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Ten sam schemat dawkowania należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ w tych warunkach klirens chlorowodorku 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

Produkt Pezilgen nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną chlorowoderek 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 cholinoesterazy, prawdopodobnie nasila działanie leków zwiatozających mięśnie, pochodnych sukcynylocholiny, stosowanych podczas znieczulenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego:

Ze względu na swe działanie farmakologiczne, inhibitory cholinoesterazy mogą wywierać efekt wagotoniczny 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 omdlenia i napady drgawkowe. W takim przypadku należy sprawdzić, czy jest to spowodowane przez blok przewodzenia I stopnia.

Choroby żołądka i jelit:

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem choroby wrzodowej, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub ci, którzy przyjmują jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być pod ścisłą kontrolą lekarską. W badaniach klinicznych nie stwierdzono jednak, aby donepezyl zwiększał, w stosunku do placebo, ryzyko choroby wrzodowej bądź krwawień z przewodu pokarmowego.

Układ moczowo-płciowy:

Chociaż nie obserwowano tego w badaniach klinicznych donepezylu, leki o działaniu cholinomimetycznym mogą spowodować utrudnienie w odpływie moczu z pęcherza.

Zaburzenia neurologiczne:

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

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Choroby układu oddechowego:

Ze względu na działanie cholinomimetyczne, inhibitory cholinoesterazy powinny być ostrożnie przepisywane pacjentom z astmą oskrzelową lub przewlekłymi chorobami obturacyjnymi płuc (POChP) w wywiadzie.

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

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby:

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Nietolerancja laktozy:

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.

Umieralność 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 są przeznaczone 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%) 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, czego można było oczekiwać w takiej populacji pacjentów w podeszłym wieku z podstawową chorobą naczyniową. Analiza wszystkich zdarzeń naczyniowych niezakończonych zgonem i śmiertelnych nie wykazała różnicy we współczynniku występowania w grupie chlorowodoru donepezylu w stosunku do grupy placebo.

W randomizowanych badaniach nad chorobą Alzheimera (n = 4146) oraz w zestawieniu tych badań z innymi badaniami nad otępieniem, włączając badania nad otępieniem naczyniopochodnym (całkowite n = 6888), współczynnik umieralności w grupach placebo liczbowo przewyższał współczynnik w grupach chlorowodoru donepezylu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chloroworek donepezylu i (lub) jego metabolity nie wpływają na metabolizm teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny u ludzi. Metabolizm chlorowodoru donepezylu nie jest zaburzany przy jednoczesnym przyjmowaniu digoksyny lub cymetydyny. Badania *in vitro* pokazują, że w metabolizmie donepezylu uczestniczą izoenzymy 3A4 i 2D6 cytochromu P450. Badania interakcji lekowych przeprowadzone *in vitro* wykazały, że ketokonazol i chinidyna, inhibitory - odpowiednio - CYP3A4 i 2D6 hamują metabolizm donepezylu. Dlatego też, leki te, jak również inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna, i inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu.

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, ketokonazol powodował zwiększenie stężenia 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 ostrożnością. Chlorowodorek donepezylu wykazuje potencjalną możliwość współoddziaływania z lekami posiadającymi aktywność antycholinergiczną. W tym wypadku, może potencjalnie wystąpić aktywność synergistyczną przy jednoczesnym zastosowaniu leczenia takimi lekami jak suksynylocholina, innymi produktami hamującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub agonistami układu cholinergicznego lub beta-adrenolitykami, które działają na układ przewodzący serca.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża:

Brak wystarczających danych dotyczących zastosowania donepezylu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, stwierdzono natomiast toksyczność około- i poporodową (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie zostało określone.

Produktu Pezilgen nie wolno stosować podczas ciąży (patrz punkt 4.3).

Laktacja:

Donepezyl jest wydzielany w mleku szczurów. Nie wiadomo czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany z mlekiem ludzkim i nie ma badań u kobiet karmiących.

Z tego względu kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

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

Produkt Pezilgen ma słaby lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Ostępienie może powodować upośledzenie zdolności do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. Ponadto donepezyl może wywoływać zmęczenie, zawroty głowy i skurcze mięśni, szczególnie na początku leczenia lub w trakcie zmiany dawki. Z tego powodu lekarz prowadzący powinien regularnie 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, nudności, wymioty i bezsenność.

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane w więcej niż pojedynczych przypadkach wyszczególnione wg klasyfikacji układów i narządów i 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 metabolizmu i odżywiania		Anoreksja		
Zaburzenia psychiczne		Omamy **, pobudzenie **, zachowania agresywne **		
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia *, zawroty głowy, bezsenność	Napady padaczkowe *	Objawy pozapiramidowe

Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności	Wymioty, bóle brzucha	Krwawienia z przewodu pokarmowego, wrzód 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		

* W badaniu pacjentów z omdleniem lub napadem padaczkowym należy rozważyć możliwość wystąpienia bloku serca lub zahamowania zatokowego (patrz punkt 4.4).

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

*** Należy rozważyć przerwanie podawania produktu Pezilgen w przypadku wystąpienia niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Mediana dawki śmiertelnej chlorowodorku donepezyłu po podaniu doustnym pojedynczej dawki wynosiła 45 i 32 mg/kg mc. odpowiednio u myszy i szczurów lub 225- i 160-krotność maksymalnej

dawki zalecanej dla ludzi, tj. 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki oznaki stymulacji cholinergiczej, które obejmowały redukcję ruchów spontanicznych, 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 ciężkimi nudnościami, wymiotami, ślinotokiem, poceniem się, bradykardią, spadkiem ciśnienia krwi, utrudnieniem oddychania, zapaścią i drgawkami. Narastające osłabienie mięśni, jeżeli będzie dotyczyć mięśni oddechowych, może w konsekwencji spowodować śmierć.

Tak jak w innych przypadkach przedawkowania, należy zastosować środki ogólne, podtrzymujące funkcje życiowe. Jako antidotum w przypadkach przedawkowania produktu Pezilgen można zastosować trzeciorzędowe leki przeciwocholinergiczne, tj. atropinę. Zaleca się podanie dożylnie siarczanu atropiny w stopniowo zwiększanej dawce: początkowo 1 mg do 2 mg dożylnie i dalej w zależności od klinicznej odpowiedzi pacjenta.

Odnotowano nietypowe zmiany w ciśnieniu tętniczym krwi i częstości pracy serca w przypadku zastosowania innych produktów cholinomimetycznych jednocześnie z czwartorzędownymi środkami przeciwocholinergicznymi, takimi jak glikopirilat. 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 cholinoesterazy.

Kod ATC: N 06 DA 02

Chlorowodorek donepezylu jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy, głównej cholinoesterazy w mózgu. W badaniach *in vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinoesterazy niż butyrylocholinoesterazy, głównego enzymu występującego przede wszystkim 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 w stanie równowagi (mierzonej w błonach erytrocytów) o odpowiednio 63,6% i 77,3% mierzonych po podaniu leku.

Zahamowanie aktywności acetylocholinoesterazy w czerwonych krwinkach po podaniu chlorowodoru donepezylu korelowało ze zmianami w skali ADAS-Cog, czulej skali, która bada wybrane aspekty poznawcze. Nie badano wpływu chlorowodoru donepezylu na przebiegu leżących u podłoża choroby zmian neuropatologicznych. Dlatego nie można uznać, by donepezyl miał wpływ na postęp choroby.

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

W 6- miesięcznych badaniach klinicznych skuteczność leczenia donepezylem oceniano na podstawie łącznych wyników trzech testów: skali ADAS-Cog (ocena zdolności poznawczych), the Clinician Interview Basic Impression of Change with Caregiver Input (ocena ogólnych zdolności intelektualnych) i Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (ocena zdolności przystosowania do funkcjonowania w społeczeństwie, samodzielnej egzystencji, ocena zainteresowań i dbałości o siebie).

Pacjenci, którzy spełnili wymienione niżej warunki, zostali uznani za reagujących na leczenie.

Reakcja na leczenie = lepszy o co najmniej 4 punkty wynik ADAS-Cog.

Niepogorszony wynik CIBIC.

Niepogorszony wynik Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale.

	% reagujących na leczenie	
	Populacja według zamiaru leczenia n=365	Grupa oceniana n=352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa-Donpepyl 5mg	18%*	18%*
Grupa-Donpepyl 10 mg	21%**	22%**

* p <0,05

** p <0,01

Stosowanie donepepylu powodowało zależny od dawki znamienny statystycznie wzrost odsetka pacjentów, u których leczenie było oceniane jako skuteczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Najwyższe stężenie w osoczu obserwuje się 3 do 4 godzin po doustnym podaniu leku. Stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie wzrasta proporcjonalnie do dawki. Okres półtrwania wynosi około 70 godzin, dlatego wielokrotne podawanie jednorazowych dawek dobowych powoduje stopniowe osiągnięcie stanu równowagi. Stan stacjonarny osiągany jest w przybliżeniu po 3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu równowagi, stężenie chlorowodoru donepepylu w osoczu, a także powiązane parametry farmakologiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu doby.

Spożycie posiłku nie wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepepylu.

Dystrybucja

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

Metabolizm/wydalenie

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

Stężenie donepepylu w osoczu zmniejsza się, a okres półtrwania wynosi około 70 godzin. Płeć, rasa i palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie znaczącego wpływu na stężenie chlorowodoru donepepylu w osoczu. Farmakokinetyka donepepylu nie była formalnie badana, ani u osób zdrowych podeszłym wieku, ani u pacjentów z chorobą Alzheimera czy pacjentów z otępieniem

pochodzenia naczyniowego. Niemniej jednak, średnie stężenie leku w osoczu było podobne do tego u zdrowych młodych ochotników.

Pacjenci z łagodnym do średniego stopniem zaburzeń czynności wątroby mieli zwiększone stężenie donepezylu w stanie stacjonarnym, gdzie wartość AUC zwiększyła się o 48% i średnia wartość C_{max} o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach o szerokim zasięgu prowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że produkt ten wywołuje mało efektów innych niż zamierzone działanie farmakologiczne, czyli stymulacja cholinergiczna (patrz punkt 4.9). Donepezyl nie wykazuje działania mutagennego w badaniach hodowli komórek bakterii i ssaków. Obserwowano *in vitro* niektóre efekty klastogeniczne w stężeniach ewidentnie toksycznych dla komórek i ponad 3000 razy wyższych niż poziom w osoczu w stanie stacjonarnym. Nie obserwowano klastogenicznych i innych genotoksycznych działań w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy. Brak danych dotyczących onkogenego wpływu w długoterminowych badaniach rakotwórczości u szczurów i 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
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Talk
Dwutlenek tytanu (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Al
Pojemnik polietylenowy na tabletki z nakrętką polietylenową i blokadą odkręcania

Wielkości opakowań:

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

Pojemnik na tabletki: 28, 30, 100, 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

BIOGENED S.A.

ul. Pojezierska 99

91-342 Łódź

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