

afha

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
0 4 CZE. 2008

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donepex, 5 mg, tabletki powlekane
Donepex, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Donepezili hydrochloridum

Każda tabletka powlekana 5 mg zawiera 5 mg chlorowodorku donepezylu.

Każda tabletka powlekana 10 mg zawiera 10 mg chlorowodorku donepezylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane są okrągłe, obustronnie wypukłe.

Tabletki 5 mg mają barwę żółtą.

Tabletki 10 mg mają barwę białą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Donepex jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli/ pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa produktu to 5 mg, podawana raz na dobę. Produkt Donepex powinno się przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed snem.

Dawkę 5 mg na dobę powinno się utrzymywać przez okres co najmniej 1 miesiąca, po to, by móc ocenić skuteczność kliniczną produktu oraz by uzyskać stężenie stacjonarne donepezylu w surowicy.

Po ocenie skuteczności leczenia dawką 5 mg na dobę przez miesiąc, dawkę produktu Donepex można zwiększyć do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg na dobę.

Dawki donepezylu większe niż 10 mg na dobę nie były przebadane klinicznie.

Po przerwaniu leczenia widoczne jest stopniowe cofanie się korzystnych efektów działania donepezylu. Nie ma dowodów na występowanie efektu z odbicia po nagłym przerwaniu leczenia.

Dzieci:

Produkt Donepex nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Ponieważ niewydolność nerek nie wpływa na klirens chlorowodoru donepezylu, u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować podobny schemat dawkowania, jak w przypadku pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

W związku z możliwym wystąpieniem dużych stężeń leku u pacjentów z łagodną bądź umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki powinno odbywać się zgodnie z indywidualną tolerancją pacjenta.

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

4.3 Przeciwwskazania

Donepex jest przeciwwskazany u chorych, u których stwierdzono nadwrażliwość na chlorowodorek donepezylu, pochodne piperidyny bądź którąkolwiek substancję pomocniczą. Przeciwwskazane jest również stosowanie produktu Donepex u kobiet w ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza, który ma doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera.

Diagnoza powinna zostać przeprowadzona zgodnie z zaakceptowanymi wytycznymi (kryteria rozpoznawania otępienia wg DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem należy podejmować tylko w tych przypadkach, gdy możliwa jest ciągła kontrola przyjmowania leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzystne działanie produktu. Niezbędna jest zatem regularna ocena kliniczna działania leku. Odstawienie leku powinno rozważyć się wtedy, gdy nie stwierdza się już działania leczniczego. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

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

Znieczulenie ogólne

Pod wpływem donepezylu, który jest inhibitorem acetylocholinoesterazy, prawdopodobne jest nasilenie działania leków zwiotczających, będących pochodnymi sukcynylocholiny, stosowanymi podczas prowadzenia znieczulenia ogólnego.

Choroby układu krążenia

Farmakologiczne działanie inhibitorów acetylocholinoesterazy może powodować parasympatykomimetyczne działanie na częstość akcji serca (np. powodować bradykardię). Może to być szczególnie ważne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego (np. blokiem zatokowo-przedsionkowym lub przedsionkowo-komorowym).

Istnieją doniesienia o omdleniach i drgawkach. Podczas badania pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego.

Choroby układu pokarmowego

Pacjenci szczególnie zagrożeni chorobą wrzodową, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie oraz otrzymujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne, powinni znajdować się pod stałą kontrolą lekarską.

W badaniach klinicznych nie stwierdzono jednak, by donepezyl zwiększał w porównaniu z placebo ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej bądź krwawień z przewodu pokarmowego.

Układ moczowo-płciowy

Chociaż leki o działaniu cholinomimetycznym mogą spowodować utrudnienie odpływu moczu z pęcherza moczowego, w badaniach klinicznych donepezylu działania tego nie zaobserwowano.

Układ nerwowy

Uważa się, że leki cholinomimetyczne mogą przyczyniać się do powstawania uogólnionych napadów drgawkowych. Skłonność do napadów drgawkowych może być też jednak objawem choroby Alzheimera. Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Choroby układu oddechowego

Ze względu na działanie cholinomimetyczne, inhibitory acetylocholinoesterazy należy ostrożnie stosować u pacjentów z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Ciężka niewydolność wątroby

Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Nie należy stosować donepezylu jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinoesterazy, agonistami bądź antagonistami układu cholinergicznego.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Obecnie dostępne są nieliczne informacje związane z klinicznym stosowaniem donepezylu, zatem możliwe jest, że nie zarejestrowano jeszcze wszystkich interakcji lekowych związanych ze stosowaniem produktu. Dlatego też należy zdawać sobie sprawę z wystąpienia nowych, dotychczas nieznanych interakcji donepezylu z innymi lekami.

Donepezyl oraz żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny, ani digoksyny u ludzi. Digoksyna lub cymetydyna w skojarzeniu z donepezylem nie zaburza jego metabolizmu.

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że w przemianach metabolicznych donepezylu biorą udział izoenzymy 3A4 i 2D6 cytochromu P450. Badania nad interakcjami lekowymi przeprowadzone *in vitro* wykazały, że ketokonazol i chinidyna (inhibitory odpowiednio CYP3A4 i 2D6) hamują metabolizm donepezylu. Leki te, jak również inne inhibitory CYP3A4 (np. itrakonazol i erytromycyna) i inhibitory CYP2D6 (np. fluoksetyna) mogą zatem hamować metabolizm donepezylu.

W badaniu u zdrowych ochotników po podaniu ketokonazolu nastąpiło zwiększenie o około 30% stężenia donepezylu.

Leki powodujące indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby, np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol mogą spowodować zmniejszenie stężenia donepezylu w surowicy.

Ponieważ nie jest możliwe do przewidzenia nasilenie indukcji enzymatycznej, łączenie donepezylu z wymienionymi lekami powinno być bardzo ostrożne. Chlorowodorek donepezylu ma możliwość współoddziaływania z lekami posiadającymi aktywność cholinolityczną. Może wystąpić synergizm z jednocześnie podawaną sukcynylocholiną, lekami hamującymi lub pobudzającymi przewodzenie cholinergiczne oraz beta-adrenolitykami.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania teratogenności prowadzone na ciężarnych szczurach, otrzymujących dawki stanowiące nawet 80 krotność dawki stosowanej u człowieka i na ciężarnych królikach, otrzymujących dawki stanowiące nawet 50 krotność dawki stosowanej u człowieka, nie wykazały oznak teratogenności leku. Jednak badanie, w którym ciężarne szczury otrzymywały dawkę stanowiącą ok. 50 krotność dawki dla człowieka od 17 dnia ciąży do 20 dnia po porodzie, ujawniło nieznaczne zwiększenie odsetka martwych płodów i nieznaczne zmniejszenie przeżycia noworodków do 4 dnia po porodzie. Ten efekt nie był już obserwowany przy kolejnej testowanej dawce stanowiącej 15 krotność dawki stosowanej u człowieka.

Produkt Donepex jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Brak danych dotyczących wpływu donepezylu na przebieg ciąży u ludzi.

Donepezyl jest wydzielany do mleka u szczurów.

Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany do mleka kobiet.

Nie przeprowadzono badań u kobiet karmiących piersią.

Zatem kobiety przyjmujące chlorowodorek donepezylu nie powinny karmić piersią.

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

Ośpienie w chorobie Alzheimera może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponadto donepezyl może wywoływać uczucie zmęczenia, zawroty głowy i powodować skurcze mięśni, szczególnie na początku leczenia i po każdorazowym zwiększeniu dawki. Zdolność pacjentów z chorobą Alzheimera leczonych donepezylem do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu powinna być regularnie oceniana przez lekarza prowadzącego.

4.8 Działania niepożądane

Wśród objawów niepożądanych związanych z podawaniem chlorowodoru donepezylu najczęściej obserwowano biegunkę, skurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

Poniżej przedstawiono zaobserwowane objawy niepożądane, pogrupowane według układów narządowych i częstości występowania.

Częstość występowania działań niepożądanych: częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Częste: przeziębienia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Częste: anoreksja.

Zaburzenia psychiczne:

Częste: omamy**, pobudzenie**, agresywne zachowanie**.

Zaburzenia układu nerwowego:

Częste: omdlenia*, zawroty głowy, bezsenność.

Niezbyt częste: napady padaczkowe*.

Rzadkie: objawy pozapiramidowe

Zaburzenia serca:

Niezbyt częste: bradykardia.

Rzadkie: blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Częste: biegunka, wymioty, nudności, zaburzenia żołądkowe.

Niezbyt częste: krwawienia z przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadkie: zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Częste: wysypka, świąd.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Częste: skurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Częste: nietrzymanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Częste: ból głowy, uczucie zmęczenia, bóle.

Badania diagnostyczne:

Niezbyt częste: nieznaczne zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy.

Urazy i zatrucia:

Częste: wypadki

*Należy rozważyć możliwość wystąpienia bloku serca lub zahamowania zatokowego.

** Po zredukowaniu dawki bądź odstawieniu produktu, pacjenci przestali się skarżyć na te objawy.

***Należy rozważyć odstawienie produktu Donepex w przypadku wystąpienia niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Średnia śmiertelna dawka chlorowodoru donepezylu, po podaniu doustnym, wynosiła 45 mg/kg mc. dla myszy i 32 mg/kg mc. dla szczurów, co stanowi odpowiednio 225 i 160 krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi – 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki oznaki stymulacji cholinergiczej, przejawiające się poprzez: ruchy spontaniczne, przyjmowanie pozycji leżącej na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, spowolniony oddech, ślinotok, zwężenie źrenic, drganie pęczkowe mięśni i obniżoną temperaturę ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinoesterazy może powodować przełom cholinergiczny, cechujący się ciężkimi nudnościami, wymiotami, ślinotokiem, poceniem się, bradykardią, spadkiem ciśnienia krwi, utrudnieniem oddychania, zapaścią i drgawkami. Narastanie osłabienia mięśniowego może spowodować śmierć, jeżeli obejmie mięśnie oddechowe. W przypadku przedawkowania leku należy zastosować środki ogólne, podtrzymujące czynności życiowe. Leki przeciwcholinergiczne, jak np. atropina, mogą być stosowane jako antidotum w przypadkach przedawkowania donepezylu.

Zaleca się dożylne podawanie siarczanu atropiny w stopniowo zwiększanych dawkach w zależności od efektu klinicznego: początkowo 1,0 mg do 2,0 mg dożylnie, następne dawki w zależności od stanu pacjenta. Opisywano nietypowe zmiany ciśnienia krwi i częstości pracy serca w przypadku stosowania innych środków cholinomimetycznych razem z czwartorzędownymi środkami przeciwcholinergicznymi. Nie wiadomo, czy donepezyl może zostać usunięty z organizmu poprzez zastosowanie dializy (hemodializy, otrzewnowej dializy czy hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw ośpieniu
Kod ATC: N06DA02

Chlorowodorek donepezylu jest specyficznym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy, głównego enzymu biorącego udział w rozkładaniu acetylocholino w zakończeniach nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym.

W badaniach *in vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinoesterazy niż butyrylocholinoesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów cierpiących na ośpienie w chorobie Alzheimera zastosowanie chlorowodoru donepezylu w dawkach 5 lub 10 mg na dobę związane było z zahamowaniem aktywności acetylocholinoesterazy (mierzonej w błonach erytrocytów) o odpowiednio 63,6% i 77,3%.

Zahamowanie aktywności acetylocholinoesterazy w czerwonych krwinkach krwi, występujące po podaniu chlorowodoru donepezylu, korelowało ze zmianami w skali ADAS-Cog, która mierzy wybrane elementy aktywności poznawczej. Nie był badany wpływ chlorowodoru donepezylu na zmianę przebiegu neuropatologii choroby. Dlatego nie można uznać, że produkt Donepex ma jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

Skuteczność chlorowodoru donepezylu była badana w czterech kontrolowanych badaniach z zastosowaniem placebo. Dwa z tych badań trwały 6 miesięcy, a dwa badania trwały przez 1 rok.

W jednym z badań trwającym 6 miesięcy, skuteczność donepezylu oceniano przy użyciu trzech kryteriów: skali ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) - ocena zdolności poznawczych, CIBIC (Clinician 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) - skali oceny zdolności funkcjonowania w społeczeństwie, domu, kontynuowaniu zainteresowań, higieny osobistej.

Jako kryterium pozytywnej odpowiedzi pacjenta uznano: co najmniej 4 punktową poprawę stanu klinicznego w skali ADAS-Cog oraz brak pogorszenia w skali CIBIC i ADL/CDR. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej:

	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)	
	Pacjenci, którzy przystąpili do badania, n=365	Pacjenci, którzy ukończyli badanie, n=352
Placebo	10%	10%
chlorowodorek donepezylu, 5 mg	18%*	18%*
chlorowodorek donepezylu, 10 mg	21%*	22%**

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

Chlorowodorek donepezylu wykazywał proporcjonalną do dawki pozytywną odpowiedź kliniczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

Stężenie maksymalne leku osiągane jest po około 3 do 4 godzin po doustnym podaniu. Stężenie w osoczu i pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki leku. Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 70 godzin. Stan stacjonarny leku osiąga się w ciągu trzech tygodni od rozpoczęcia terapii. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego nie obserwuje się znacznych odchylen stężeń donepezylu mierzonych w ciągu dnia. Spożywane posiłki nie zmieniają stopnia wchłaniania leku.

Dystrybucja

Donepezyl wiąże się w około 95% z białkami osocza. Nieznany jest stopień wiązania z białkami aktywnego metabolitu 6-O-demetylodonepezylu. Nie przeprowadzono badań dystrybucji donepezylu w różnych tkankach organizmu, aczkolwiek po podaniu zdrowym mężczyznom 5 mg chlorowodoru donepezylu, znakowanego węglem ^{14}C , ok. 28% znakowanego promieniotwórczo związku pozostało niewydalone. Sugeruje to, że donepezyl lub jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez okres dłuższy niż 10 dni.

Metabolizm i wydalanie

Donepezyl jest zarówno wydalany z moczem w postaci niezmienionej jak i metabolizowany przez cytochrom P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu

znakowanego radioaktywnym węglem ^{14}C , radioaktywność w osoczu pochodziła w 30% od niezmienionego donepezylu, w 11% od 6-O-demetylodonepezylu (jedeny aktywny metabolit, wykazujący aktywność zbliżoną do donepezylu), w 9% od Cis-N-tlenku donepezylu, w 7% od 5-O-demetylodonepezylu i w 3% od sprzężonego glukoronidu 5-O-demetylodonepezylu. Z moczem wydalono około 57% radioaktywnej dawki (z tego 17% niezmienionego donepezylu), a z kałem wydalono się ok. 14,5% radioaktywnej dawki, co sugeruje biotransformację oraz wydalanie z moczem jako główne drogi eliminacji leku. Brak danych wskazujących na krążenie jelitowo-wątrobowe donepezylu bądź jakichkolwiek jego metabolitów.

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia donepezylu. Brak wiarygodnych wyników badań dotyczących farmakokinetyki donepezylu u zdrowych osób w podeszłym wieku bądź z chorobą Alzheimera lub z demencją naczyniową. Jednak średnie stężenia donepezylu w tych grupach osób były zbliżone do stężeń obserwowanych u młodych, zdrowych ochotników.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby (stopień łagodny i średni) mieli zwiększone stężenia donepezylu w stanie stacjonarnym (średnia wartość AUC zwiększyła się o 48%, a średnia wartość C_{max} o 39%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania prowadzone na eksperymentalnych zwierzętach wykazały, że donepezyl rzadko wywiera farmakologiczne efekty inne niż stymulacja cholinergiczna (patrz punkt 4.9). Donepezyl nie wykazywał mutagenności w testach prowadzonych na bakteriach i komórkach ssaków. W badaniach *in vivo* na myszach nie stwierdzono działania klastogenego ani genotoksycznego.

Długoterminowe badania karcynogenności nie wykazały rakotwórczego działania leku zarówno u myszy jak i szczurów.

Podawanie chlorowodorku donepezylu nie wiązało się ze zmniejszeniem płodności czy też działaniem teratogennym zarówno u szczurów jak i królików, lecz miało nieznaczny wpływ na odsetek występowania porodów martwych płodów i zmniejszenie przeżycia noworodków do 4 dnia po porodzie u szczurów po podaniu dawki stanowiącej 50 krotność dawki dla człowieka (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

W skład rdzenia tabletki wchodzi: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, hypromeloza, magnezu stearynian; w skład otoczki tabletki wchodzi: Opadry HP White (makrogol, tytanu dwutlenek (E171), talk, alkohol poliwinylowy).

Otoczka tabletek 5 mg zawiera dodatkowo lak żółcieni chinolinowej (E104).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy o pojemności 30 ml, z zakrętką polipropylenową z odrywanym pierścieniem gwarancyjnym i ze środkiem pochłaniającym wilgoć w pojemniku, w tekturowym pudełku.

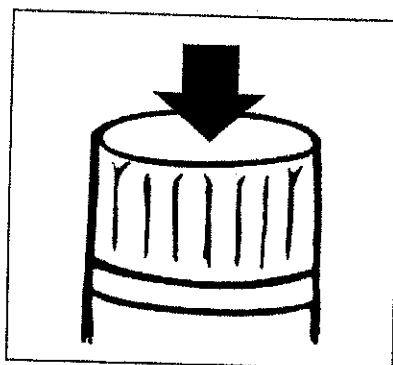
W jednym pojemniku znajduje się 28 tabletek powlekanych.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

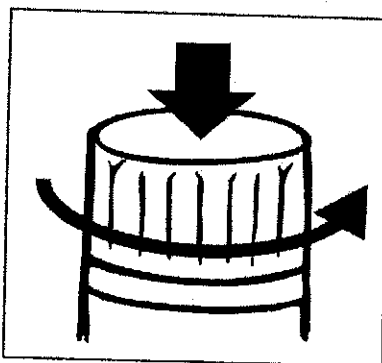
W celu ochrony leku przed dostępem dzieci, zakrętka pojemnika zaopatrzona jest w pierścień gwarancyjny i mechanizm blokady odkręcania.

Należy postępować zgodnie z poniższymi rysunkami w celu prawidłowego otwarcia opakowania:

① WCIŚNĄĆ MOCNO
ZAKRĘTKĘ



② WCIŚNIĘTĄ
ZAKRĘTKĘ
PRZEKRĘCIĆ O PÓŁ
OBROTU



Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celon Pharma Sp. z o.o.
ul. Ogrodowa 2A, Kielcin
05-092 Łomianki
Tel.: (22)7515933, e-mail: info@celonpharma.com

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
Donepex 5 mg: Pozwolenie nr 10559
Donepex 10 mg: Pozwolenie nr 10560

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA
29.04.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15
2008-08-07