

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donepesan, 5 mg, tabletki powlekane
Donepesan, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Donepesan, 5 mg: każda tabletkę zawiera 5 mg donepezylu chlorowodorku (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 4,56 mg wolnego donepezylu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 90 mg laktozy jednowodnej.

Donepesan, 10 mg: każda tabletkę zawiera 10 mg donepezylu chlorowodorku (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 9,12 mg wolnego donepezylu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 180 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Donepesan, 5 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane o średnicy 7,1 mm.

Donepesan, 10 mg: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane o średnicy 9,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tabletkę powlekane produktu leczniczego Donepesan są wskazane w leczeniu objawowym łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimerera.

Donepesan jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę (podawana raz na dobę). Podawanie dawki 5 mg na dobę należy kontynuować przez co najmniej jeden miesiąc, co pozwoli na najwcześniejszą kliniczną ocenę skuteczności leczenia i osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia chlorowodorku donepezylu. Po ocenie klinicznej leczenia przez miesiąc dawkę 5 mg na dobę można dawkę leku zwiększyć do 10 mg na dobę (podawaną raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki powyżej 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimerera. Rozpoznanie powinno być dokonane zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. kryteria rozpoznawania otępienia wg DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem należy podejmować tylko wówczas, gdy dostępny jest opiekun, który zapewni regularną kontrolę przyjmowania produktu przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie produktu. Dlatego wymagana jest regularna ocena korzyści klinicznej ze stosowania donepezylu. Gdy nie ma już oznak działania terapeutycznego, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu.

Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na donepezyl.

Po przerwaniu leczenia obserwowano stopniowe zmniejszanie się korzystnych skutków leczenia produktem Donepesan.

Niewydolność nerek i wątroby

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

Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki powinno odbywać się zgodnie z indywidualną tolerancją pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Donepesan nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed snem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne piperydiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu Donepesan u pacjentów z ciężkim otępieniem w chorobie Alzheimerera, innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. pogorszenie funkcji poznawczych związane z wiekiem) nie zostało zbadane.

Znieczulenie: Donepesan, jako inhibitor cholinesterazy, będzie prawdopodobnie nasilał zwiotczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcyńlocholinylu podczas znieczulenia.

Choroby sercowo-naczyniowe: Z uwagi na działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia). Powyższe działanie może być szczególnie istotne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

Obserwowano przypadki omdlenia i napadów drgawkowych. Podczas badania takich pacjentów należy uwzględnić możliwość bloku serca lub zahamowań zatokowych.

Choroby przewodu pokarmowego: Pacjenci o zwiększonym ryzyku rozwoju wrzodów trawiennych, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani w kierunku objawów choroby wrzodowej. Badania kliniczne z zastosowaniem chlorowodorku donepezylu nie wykazały jednak zwiększenia częstotliwości zapadania na chorobę wrzodową przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu z placebo.

Choroby układu moczowo-płciowego: Mimo że nie było to obserwowane w badaniach klinicznych chlorowodorku donepezylu, cholinomimetyki mogą powodować niedrożność ujścia pęcherza moczowego.

Choroby neurologiczne: Napady drgawkowe: cholinomimetyki uważane są za możliwą przyczynę wywoływania uogólnionych drgawek. Jednak występowanie napadów drgawkowych może być również objawem choroby Alzheimerera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS): To potencjalnie zagrażający życiu stan scharakteryzowany hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, odmiennymi stanami świadomości oraz zwiększonym poziomem fosfokinazy kreatynowej w surowicy; do dodatkowych oznak mogą należeć myoglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek.

Zgłaszano bardzo rzadkie występowanie NMS w związku z donepezylem, szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwpsychotyczne.

Jeśli u pacjenta pojawią się oznaki i objawy wskazujące na NMS albo niewyjaśniona wysoka gorączka bez innych objawów klinicznych, należy przerwać leczenie.

Choroby płuc: Z uwagi na działanie cholinomimetyczne należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania inhibitorów cholinesterazy pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Nie należy podawać produktu Donepesan jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinoesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

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

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Śmiertelność w badaniach klinicznych dotyczących otępienia naczyniopochodnego

Przeprowadzono trzy 6-miesięczne badania kliniczne z udziałem pacjentów spełniających kryteria NINDS-AIREN prawdopodobnego lub możliwego otępienia naczyniopochodnego. Kryteria NINDS-AIREN mają na celu umożliwienie zidentyfikowania pacjentów, u których otępienie ma wyłącznie podłoże naczyniowe, i wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu współczynnik śmiertelności wyniósł 2/198 (1,0 %) w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu w dawce 5 mg, 5/206 (2,4 %) w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu w dawce 10 mg i 7/199 (3,5 %) w grupie otrzymującej placebo. W drugim badaniu współczynnik śmiertelności wyniósł 4/208 (1,9 %) w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu w dawce 5 mg, 3/215 (1,4 %) w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu w dawce 10 mg i 1/193 (0,5 %) w grupie otrzymującej placebo. W trzecim badaniu, współczynnik śmiertelności wyniósł 11/648 (1,7 %) w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu w dawce 5 mg i 0/326 (0 %) w grupie otrzymującej placebo.

Średni wskaźnik śmiertelności dla wszystkich trzech badań wśród pacjentów przyjmujących chlorowoderek donepezylu był wyższy niż w grupie placebo (1,7 % wobec 1,1 %), jednak różnica ta nie była statystycznie znamienne. Większość zgonów u pacjentów przyjmujących chlorowoderek donepezylu lub placebo wydaje się wynikać z różnorodnych przyczyn naczyniowych, których wystąpienia należałoby się spodziewać w populacji pacjentów w podeszłym wieku z chorobami naczyniowymi. Analiza wszystkich ciężkich zdarzeń naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem nie wykazała różnic pod względem częstości ich występowania pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących chlorowoderek donepezylu a grupą pacjentów otrzymujących placebo.

Zbiórce wyniki badań prowadzonych z udziałem pacjentów z chorobą Alzheimera (n = 4146) oraz analiza tych badań wspólnie z badaniami dotyczącymi innych form otępienia, w tym otępienia naczyniopochodnego (łącznie n = 6888), wykazały, że współczynnik śmiertelności w grupach placebo przewyższa współczynnik śmiertelności obserwowany w grupach przyjmujących donepezylu chlorowoderek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chlorowoderek donepezylu i (lub) żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny i digoksyny u ludzi. Jednoczesne stosowanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm chlorowodoru donepezylu. Badania *in vitro* wykazały, że izoenzymy 3A4

cytochromu P450 oraz w mniejszym stopniu izoenzymy 2D6 biorą udział w metabolizmie donepezylu. Badania *in vitro* wykazały, że ketokonazol oraz chinidyna, hamujące odpowiednio izoenzymy CYP3A4 oraz 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Zatem powyższe oraz pozostałe inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu u zdrowych ochotników, ketokonazol zwiększał średnie stężenia donepezylu o około 30 %. Leki pobudzające obydwie izoenzymy, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina oraz alkohol mogą zmniejszać stężenie donepezylu. Ponieważ stopień działania hamującego oraz pobudzającego nie jest znany, należy zachować ostrożność w przypadku podawania leków w takich skojarzeniach. 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 cholinergicznym, lub leków beta-adrenolitycznych wpływających na układ przewodzący serca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania donepezylu w ciąży.

Badania teratogeniczne, prowadzone na zwierzętach, nie wykazały działania teratogennego, ale wykazały toksyczność w okresie przedporodowym i poporodowym (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Stosowanie produktu Donepesan podczas ciąży jest przeciwwskazane, oprócz przypadków, gdy jest to niezbędne.

Karmienie piersią

Donepezyl jest wydzielany do mleka u szczurów. Brak danych dotyczących wydzielania chlorowodoru donepezylu do ludzkiego mleka, nie prowadzono również badań z udziałem karmiących kobiet. Dlatego kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Donepezyl wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Otępienie w chorobie Alzheimera może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Ponadto donepezyl może powodować uczucie zmęczenia, zawroty głowy oraz kurcze mięśni, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Możliwość dalszego prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjentów z chorobą Alzheimera przyjmujących donepezyl powinna być rutynowo oceniana przez lekarza prowadzącego.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

Działania niepożądane częstsze niż pojedyncze przypadki przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstotliwości występowania. Częstotliwość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia		Przeziębienie			

pasożytnicze					
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja			
Zaburzenia psychiczne		Halucynacje** Pobudzenie** Agresywne zachowanie** Niezwyczajne sny i Koszmary**			
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia* Zawroty głowy Bezsennność	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia żołądkowe	Krwotok żołądkowo-jelitowy Choroba wrzodowa 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			Rabdomioliza****
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Zmęczenie Bóle			
Badania diagnostyczne			Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy		

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Wypadki			
---	--	---------	--	--	--

* U pacjentów badanych w kierunku omdleń lub drgawek należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego (patrz punkt 4.4).

** Halucynacje, pobudzenie oraz zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

*** W przypadku niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu Donepesan.

**** Rabdmiolizę notowano niezależnie od złośliwego zespołu neuroleptycznego i w ścisłym związku czasowym z rozpoczęciem leczenia donepezilem lub zwiększeniem jego dawki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Ul. Al. Jerozolimskie 181 C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana średnia dawka śmiertelna chlorowodoru donepezylu po jednokrotnym podaniu doustnym u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 mg/kg i 32 mg/kg masy ciała lub około 225- i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego, obejmujące zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, zapaść oddechową, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni oraz obniżoną temperaturę powierzchni ciała. Przedawkowanie inhibitorów cholinoesterazy może prowadzić do przełomu cholinergicznego objawiającego się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem, bradykardią, niedociśnieniem, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest również postępujące osłabienie mięśni, mogące prowadzić do śmierci w przypadku osłabienia mięśni oddechowych. Podobnie jak w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć ogólne leczenie podtrzymujące. Jako antidotum na przedawkowanie chlorowodoru donepezylu można podać leki antycholinergiczne – aminy trzeciorzędowe, takie jak atropina. Zaleca się stopniowe dożylnie podawanie siarczanu atropiny aż do osiągnięcia działania: dawka początkowa 1 do 2 mg dożylnie oraz kolejne dawki w zależności od reakcji klinicznej. Obserwowano atypowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości pracy serca w przypadku podawania innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirołan. Możliwość usuwania donepezylu i (lub) jego metabolitów przez dializę (hemodializę, dializę otrzewnową lub hemofiltrację) nie jest znana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu starczemu; inhibitory acetylocholinoesterazy, kod ATC: N06DA02

Chlorowodorek donepezylu jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy, głównego enzymu rozkładającego acetylocholinę w mózgu. *In vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000-krotnie silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinoesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Alzheimera, podawanie raz dziennie dawek dobowych wynoszących 5 mg lub 10 mg chlorowodoru donepezylu prowadziło do hamowania acetylocholinoesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6 % oraz 77,3 % po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie acetylocholinoesterazy (AChE) w czerwonych krwinkach przez chlorowodorek donepezylu jest skorelowane ze zmianami w czułej skali ADAS-Cog mierzącej wybrane elementy aktywności poznawczej. Nie badano potencjalnego wpływu chlorowodoru donepezylu na przebieg pierwotnego zaburzenia neurologicznego będącego podłożem choroby. Nie można zatem przypisywać chlorowodoru donepezylu żadnego wpływu na rozwój choroby.

Skuteczność leczenia chlorowodoru donepezylu była badana w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających 6 miesięcy oraz 2 badaniach trwających rok.

W sześciomiesięcznym badaniu klinicznym na koniec leczenia donepezylem przeprowadzono badanie z zastosowaniem trzech metod oceny skuteczności: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawcze), skali CIBIC – Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (Skala wrażenia zmiany oparta na klinicznym wywiadzie uwzględniająca ocenę opiekuna – służy do oceny ogólnego funkcjonowania) oraz Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (Podskala Codziennych Czynności Klinicznej Skali Oceny Otępienia – mierząca zdolność funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym oraz oceniająca zainteresowania i możliwość samodzielnego funkcjonowania).

Pacjenci spełniający poniższe kryteria byli zaliczani do grupy pacjentów odpowiadających na leczenie.

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

	% pacjentów odpowiadających na leczenie	
	Populacja wg zamiaru leczenia n = 365	Populacja poddana ocenie n = 352
Grupa placebo	10 %	10 %
Grupa chlorowodoru donepezylu 5 mg	18 %*	18 %*
Grupa chlorowodoru donepezylu 10 mg	21 %*	22 %**

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

Chlorowodorek donepezylu w sposób statystycznie istotny i zależny od dawki zwiększa odsetek pacjentów zaliczonych do grupy odpowiadającej na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia leku w osoczu obserwowano w ciągu 3–4 godzin po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu oraz pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, tym samym wielokrotne podanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu około 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu i związane z tym właściwości farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Jedzenie nie wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu wiąże się z białkami osocza ludzkiego w około 95 %. Stopień wiązania czynnego metabolitu 6-O-demetyldonepezylu z białkami osocza nie jest znany. Dystrybucja chlorowodoru donepezylu do różnych tkanek ciała nie została ostatecznie zbadana. Jednakże w badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników płci męskiej o zbliżonej masie ciała po 240 godzinach od jednokrotnego podania 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego ¹⁴C około 28 % znakowanego promieniotwórczo związku pozostało niewydalone. Oznacza to, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/Eliminacja

Chlorowodorek donepezylu jest wydalany zarówno w postaci niezmienionej z moczem jak i metabolizowany przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego ¹⁴C, poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w postaci niezmienionej jako chlorowodorek donepezylu (30 %), 6-O-demetyldonepezyl (11 % – jedyny metabolit o działaniu podobnym do chlorowodoru donepezylu), N-tlenek cis-donepezylu (9 %), 5-O-demetyldonepezyl (7 %) oraz glukuronid 5-O-demetyldonepezylu (3 %). Około 57 % całkowitej podanej radioaktywności stwierdzono w moczu (17 % jako donepezyl w postaci niezmienionej) oraz 14,5 % w kale, co wskazuje na biotransformację i wydalanie z moczem jako główne drogi eliminacji. Brak danych wskazujących na krążenie jelitowo-wątrobowe chlorowodoru donepezylu i (lub) któregośkolwiek z jego metabolitów. Stężenia donepezylu w osoczu zmniejszają się z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin. Płeć, rasa oraz palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu. Nie prowadzono odpowiednich badań nad farmakokinetyką donepezylu u zdrowych osób w wieku podeszłym ani pacjentów z chorobą Alzheimera lub z otępieniem naczyniopochodnym. Jednakże średnie stężenia leku w osoczu pacjentów były zbliżone do tych u młodych zdrowych ochotników. Stężenia donepezylu w stanie stacjonarym u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby były zwiększone; średnie wartości AUC były większe o 48 % i średnie wartości C_{max} o 39 % (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że substancja wywiera niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne zgodne z jej działaniem pobudzającym układ cholinergiczny (patrz punkt 4.9). W badaniach mutacji komórek bakterii i ssaków donepezyl nie wykazywał właściwości mutagennych. W badaniach *in vitro* obserwowano działania klastogenne w przypadku stężeń jawnie toksycznych wobec komórek oraz ponad 3000-krotnie większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarym. W teście mikrojąderekowym *in vivo* u myszy nie obserwowano żadnych działań klastogennych ani genotoksycznych. W długoterminowych badaniach kancerogenności nie stwierdzono działania onkogennego u szczurów ani myszy.

Chlorowodorek donepezylu nie wpływał na płodność u szczurów, nie wykazywał działania teratogennego u szczurów oraz królików, jednak podawany ciężarnym szczurom w dawkach 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi wykazywał niewielki wpływ na częstość występowania porodów martwych płodów oraz wczesną przeżywalność młodych (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

laktoza jednowodna

celuloza mikrokrystaliczna

hydroksypropyloceluloza
skrobia kukurydziana
magnezu stearynian

Otoczka tabletki

tytanu dwutlenek (E171)
triacetyna
laktoza jednowodna
hypromeloza
makrogol 3350
żelaza tlenek, żółty (E172) – tylko Donepesan 10 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 lub 120 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 1
140 00 Praha 4
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Donepesan, 5 mg: 21604
Donepesan, 10 mg: 21605

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.12.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11.11.2015