

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donethon, 5 mg, tabletki powlekane
Donethon, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Donethon, 5 mg.

Każda tabletki powlekana zawiera 5,22 mg donepezylu chlorowodoru jednowodnego, co odpowiada 5 mg donepezylu chlorowodoru (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 4,56 mg donepezylu.

Donethon, 10 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10,44 mg donepezylu chlorowodoru jednowodnego, co odpowiada 10 mg donepezylu chlorowodoru (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 9,12 mg donepezylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Donethon, 5 mg

Każda tabletki zawiera 91 mg laktozy jednowodnej.

Donethon, 10 mg

Każda tabletki zawiera 182 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Donethon, 5 mg

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem D9EI z jednej strony i cyfrą 5 z drugiej strony.

Donethon, 10 mg

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem D9EI z jednej strony i liczbą 10 z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Donethon jest wskazany do objawowego leczenia łagodnej do umiarkowanie ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg na dobę (podawana raz na dobę). Tabletki produktu leczniczego Donethon należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed snem. Dawkę 5 mg na dobę należy stosować przez co najmniej miesiąc, co pozwoli ocenić najwcześniejszą odpowiedź kliniczną

na leczenie i umożliwi osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia donepezylu chlorowodoru. Po ocenie klinicznej takiego leczenia przez miesiąc, dawkę donepezylu chlorowodoru można zwiększyć do 10 mg na dobę (podawana raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być stawiane zgodnie z przyjętymi wytycznymi (np. kryteria rozpoznawania otępienia wg DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylu chlorowodoru można rozpocząć jedynie wtedy, gdy pacjent ma opiekuna, który będzie regularnie kontrolował przyjmowanie produktu leczniczego. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować tak długo, jak utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie produktu leczniczego. Dlatego należy regularnie oceniać korzyści terapeutyczne ze stosowania donepezylu chlorowodoru. W wypadku ustania korzystnego działania terapeutycznego należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie donepezylu chlorowodoru.

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe zmniejszanie się korzystnych skutków działania donepezylu chlorowodoru.

Niewydolność nerek i wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek można stosować podobny schemat dawkowania jak u pacjentów zdrowych, ponieważ niewydolność nerek nie wpływa na klirens donepezylu chlorowodoru.

Ze względu na możliwą zwiększoną ekspozycję na donepezylu chlorowodoru u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki powinno odbywać się zgodnie z indywidualną odpowiedzią kliniczną pacjenta na leczenie. Brak danych dotyczących stosowania donepezylu chlorowodoru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosować produktu leczniczego Donethon u dzieci i młodzieży.

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 donepezylu chlorowodoru u pacjentów z ciężką postacią otępienia w chorobie Alzheimera, innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. pogorszenie funkcji poznawczych związane z wiekiem) nie zostało zbadane.

Znieczulenie

Donepezylu chlorowodoru, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiotczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcylocholino w czasie znieczulenia.

Choroby sercowo-naczyniowe

Ze względu na działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia). Działanie to może być szczególnie istotne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub blok przedsionkowo-komorowy.

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

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

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 wystąpienia objawów choroby wrzodowej. Jednak, badania kliniczne donepezylu chlorowodoru nie wykazały zwiększonej, w porównaniu do placebo, częstości występowania choroby wrzodowej ani krwawienia żołądkowo-jelitowego.

Zaburzenia układu moczowo-płciowego

Cholinomimetyki mogą powodować niedrożność ujścia pęcherza, chociaż nie było to obserwowane w badaniach klinicznych donepezylu chlorowodoru.

Zaburzenia neurologiczne

Napady drgawkowe: cholinomimetyki mogą wywoływać napady drgawkowe uogólnione. Jednak napady drgawkowe mogą być również objawem choroby Alzheimerera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Choroby płuc

Ze względu na działanie cholinomimetyczne, należy zachować ostrożność przepisując inhibitory cholinesterazy pacjentom z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Nie należy podawać donepezylu chlorowodoru jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinoesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby

Brak danych dotyczących stosowania donepezylu chlorowodoru u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Śmiertelność w badaniach klinicznych dotyczących otępienia naczyniopochodnego

Przeprowadzono trzy badania kliniczne trwające 6 miesięcy z udziałem pacjentów spełniających kryteria NINDS-AIREN prawdopodobnego otępienia naczyniopochodnego. Kryteria NINDS-AIREN zostały opracowane w celu identyfikacji pacjentów, u których otępienie wydaje się spowodowane wyłącznie przyczynami naczyniowymi oraz w celu wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimerera. W pierwszym badaniu częstość zgonów wynosiła 2/198 (1,0%) podczas stosowania donepezylu chlorowodoru w dawce 5 mg, 5/206 (2,4%) podczas stosowania donepezylu chlorowodoru w dawce 10 mg i 7/199 (3,5%) podczas stosowania placebo. W drugim badaniu częstość zgonów wynosiła 4/208 (1,9%) podczas stosowania donepezylu chlorowodoru w dawce 5 mg, 3/215 (1,4%) podczas stosowania donepezylu chlorowodoru w dawce 10 mg i 1/193 (0,5%) podczas stosowania placebo. W trzecim badaniu częstość zgonów wynosiła 11/648 (1,7%) podczas stosowania donepezylu chlorowodoru w dawce 5 mg i 0/326 (0%) podczas stosowania placebo. Łączny odsetek zgonów w trzech badaniach dotyczących otępienia naczyniopochodnego, w grupie otrzymującej donepezylu chlorowodorek (1,7%) był liczbowo większy niż w grupie placebo (1,1%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Większość zgonów pacjentów przyjmujących donepezylu chlorowodorek lub placebo wydaje się wynikać z różnych przyczyn naczyniowych, których można się spodziewać w tej populacji pacjentów w podeszłym wieku z chorobą naczyniową, jako chorobą podstawową. Analiza wszystkich poważnych zdarzeń naczyniowych niezakończonych i zakończonych śmiercią nie wykazała różnic w częstości występowania w grupie przyjmującej donepezylu chlorowodorek w porównaniu z grupą placebo.

W łącznej analizie badań dotyczących choroby Alzheimerera (n=4146) oraz łącznej analizie badań dotyczących choroby Alzheimerera i innych badań dotyczących otępienia, w tym badań dotyczących otępienia naczyniopochodnego (całkowite n=6888), częstość zgonów w grupach placebo była liczbowo wyższa niż częstość zgonów w grupach przyjmujących donepezylu chlorowodorek.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Donepezylu chlorowodorek ani żaden z jego metabolitów nie hamują metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny u ludzi. Jednoczesne podawanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm donepezylu chlorowodoru.

Badania *in vitro* wykazały, że izoenzym 3A4 i, w mniejszym stopniu, izoenzym 2D6 cytochromu P450, biorą udział w metabolizmie donepezylu chlorowodoru. Badania interakcji leków przeprowadzone *in vitro* wykazały, że ketokonazol i chinidyna, inhibitory odpowiednio izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6, hamują metabolizm donepezylu chlorowodoru. W związku z tym te i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu chlorowodoru.

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, ketokonazol zwiększał średnie stężenie donepezylu chlorowodoru o około 30%.

Induktory enzymów, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol, mogą zmniejszać stężenie donepezylu chlorowodoru. Ponieważ stopień hamowania lub pobudzania nie jest znany, należy zachować ostrożność stosując te skojarzenia leków jednocześnie.

Donepezylu chlorowodorek może wpływać na działanie leków antycholinergicznymi. Może również wystąpić synergizm działania podczas jednoczesnego stosowania leków, takich jak: sukcyntylocholina, inne leki hamujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub agoniści cholinergiczni, lub leki beta-adrenolityczne wpływające na układ przewodzący serca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania donepezylu chlorowodoru u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, stwierdzono jednak toksyczność okołoioporodową (patrz punkt 5.3). Ryzyko stosowania u ludzi nie zostało określone.

Nie należy stosować donepezylu chlorowodoru w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja

Donepezylu chlorowodorek przenika do mleka karmiących samic szczurów. Nie określono, czy donepezylu chlorowodorek przenika do mleka kobiecego, nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet w okresie laktacji. W związku z tym kobiety przyjmujące donepezylu chlorowodorek nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Donepezylu chlorowodorek ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Otępienie w chorobie Alzheimera może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Ponadto, donepezylu chlorowodorek może powodować uczucie zmęczenia, zawroty głowy i kurcze mięśni, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać możliwość dalszego prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjentów stosujących donepezylu chlorowodorek.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych należą biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

Działania niepożądane występujące częściej niż jako pojedyncze przypadki zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstości określono w następujący sposób: 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 ($< 1/10\ 000$) i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		- przeziębienie		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		- jadłowstręt		
Zaburzenia psychiczne		- omamy** - pobudzenie** - agresywne zachowanie** - dziwne sny i koszmary senne**		
Zaburzenia układu nerwowego		- omdlenia* - zawroty głowy - bezsenność	- drgawki*	- objawy pozapiramidowe
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, tkanki łącznej i kości		- kurcze mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		- nietrzymanie moczu		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	- bóle głowy	- zmęczenie - bóle		
Badania diagnostyczne			- niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy	

			kreatynowej w surowicy	
Urazy i zatrucia		- urazy		

* U pacjentów badanych z powodu omdleń lub napadów drgawkowych należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego (patrz punkt 4.4).

** Zgłaszane przypadki omamów, dziwnych snów, koszmarów sennych, pobudzenia i agresywnego zachowania ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

*** W razie niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć odstawienie donepezylu chlorowodoru.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana mediana dawki śmiertelnej donepezylu chlorowodoru po podaniu pojedynczej dawki doustnej u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 i 32 mg/kg mc. lub około 225 i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki oznaki pobudzenia cholinergicznego, w tym zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, zahamowanie funkcji oddechowych, ślinienie, zwężenie źrenic, drgania pęczkowe mięśni raz obniżoną temperaturę ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przełomu cholinergicznego, charakteryzującego się nasilonymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem się, bradykardią, niedociśnieniem, zahamowaniem funkcji oddechowych, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest narastające osłabienie mięśni, które może prowadzić do śmierci, gdy dojdzie do osłabienia mięśni oddechowych.

Podobnie jak w każdym wypadku przedawkowania, należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. Jako odtrutkę po przedawkowaniu donepezylu chlorowodoru można zastosować trzeciorzędowe leki antycholinergiczne, takie jak atropina. Zaleca się dożylnie podawanie siarczanu atropiny, zwiększając dawkę, aż do uzyskania działania: dawka początkowa to 1,0 do 2,0 mg dożylnie, kolejne dawki należy stosować w zależności od odpowiedzi klinicznej. Obserwowano nietypowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi i częstości pracy serca w przypadku innych cholinomimetyków zastosowanych jednocześnie z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirołan. Nie określono, czy donepezylu chlorowodorek i (lub) jego metabolity mogą zostać usunięte przez dializę (hemodializę, dializę otrzewnową lub hemofiltrację).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu, antycholinoesterazy
Kod ATC: N06DA02

Donepezylu chlorowodorek jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy, głównej cholinesterazy w mózgu. *In vitro* donepezylu chlorowodorek jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinoesterazy - enzymu, który jest obecny głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera, podawanie donepezylu chlorowodoru w pojedynczych dawkach dobowych wynoszących 5 mg lub 10 mg powodowało zahamowanie aktywności acetylocholinoesterazy (mierzonej w błonach erytrocytów) w stanie stacjonarnym, odpowiednio o 63,6% i 77,3%, zmierzonej po podaniu dawki. Wykazano, że zahamowanie acetylocholinoesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez donepezylu chlorowodorek jest skorelowane ze zmianami w punktacji ADAS-Cog, skali mierzącej wybrane elementy zdolności poznawczych. Wpływ donepezylu chlorowodoru na przebieg podstawowej

choroby neurologicznej nie był badany. W związku z tym nie można uznać, że donepezylu chlorowodorek wywiera jakikolwiek wpływ na rozwój choroby.

Skuteczność terapeutyczną donepezylu chlorowodoru oceniono w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, w 2 badaniach trwających 6 miesięcy i w 2 badaniach trwających rok.

W sześciomiesięcznym badaniu klinicznym skuteczność terapeutyczną donepezylu chlorowodoru oceniono na podstawie trzech kryteriów: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawcze), skali CIBIC (ang. - Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) (ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza z uwzględnieniem oceny opiekuna) oraz punktacji ADL (ang. - Activities of Daily Living Subscale) według skali CDR (ang - Clinical Dementia Rating Scale) (mierzącej zdolności funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym, oceniającej zainteresowania i dbałość o higienę osobistą).

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 oraz brak pogorszenia w punktacji ADL w skali CDR.

	% pacjentów odpowiadających na leczenie	
	Populacja leczona n = 365	Populacja oceniana n = 352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa otrzymująca donepezylu chlorowodorek w dawce 5 mg	18%*	18%*
Grupa otrzymująca donepezylu chlorowodorek w dawce 10 mg	21%*	22%**

*p < 0,05

** p < 0,01

Chlorowodorek donepezylu, w zależności od zastosowanej dawki, znamienne statystycznie zwiększał odsetek pacjentów zaliczonych do grupy odpowiadającej na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia donepezylu chlorowodoru w osoczu są osiągane po około 3 do 4 godzinach po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu i pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 70 godzin, dlatego wielokrotne podawanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi stopniowo do osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stan bliski stacjonarnemu jest osiągany w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenie donepezylu chlorowodoru w osoczu i związane z tym właściwości farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu doby. Pokarm nie wpływał na wchłanianie donepezylu chlorowodoru.

Dystrybucja

Donepezylu chlorowodorek wiąże się z białkami osocza u ludzi w około 95%. Stopień wiązania czynnego metabolitu 6-O-demetyldonepezylu z białkami osocza nie jest znany. Dystrybucja donepezylu chlorowodoru do różnych tkanek ciała nie została dokładnie zbadana. Jednak w badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników płci męskiej o zbliżonej masie ciała, po 240 godzinach po podaniu pojedynczej dawki 5 mg znakowanego izotopem ¹⁴C donepezylu chlorowodoru, około 28% znakowanego związku pozostało w organizmie. To sugeruje, że donepezylu chlorowodorek i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie dłużej niż 10 dni.

Metabolizm/wydalanie

Donepezylu chlorowodorek jest wydalany z moczem zarówno w postaci niezmienionej oraz jest metabolizowany przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zidentyfikowano. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego izotopem ^{14}C , radioaktywność osocza wyrażona jako procent podanej dawki, wynikała głównie z obecności niezmienionego donepezylu chlorowodoru (30%), 6-O-demetylodonepezylu (11% - jedynego metabolitu, który wykazuje podobne działanie do donepezylu chlorowodoru), N-tlenku cis-donepezylu (9%), 5-O-demetylodonepezylu (7%) i sprzężonego glukuronidu 5-O-demetylodonepezylu (3%). Około 57% całkowitej ilości podanego znakowanego związku wykryto w moczu (17% jako niezmieniony donepezylu chlorowodorek) a 14,5% wykryto w kale, co wskazuje, że biotransformacja i wydalanie z moczem są głównymi drogami eliminacji. Brak danych wskazujących na krążenie jelitowo-wątrobowe donepezylu chlorowodoru i (lub) któregośkolwiek z jego metabolitów.

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

Płeć, rasa i palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia donepezylu chlorowodoru w osoczu. Nie przeprowadzono odpowiednich badań właściwości farmakokinetycznych donepezylu chlorowodoru u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera lub otępieniem naczyniopochodnym. Jednak średnie stężenia w osoczu u pacjentów były zbliżone do stężeń u młodych, zdrowych ochotników.

Stężenia donepezylu chlorowodoru w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby były wyższe; średnie AUC było wyższe o 48%, a średnie C_{\max} - o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że donepezylu chlorowodorek powoduje niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne wynikające z pobudzania układu cholinergicznego (patrz punkt 4.9).

Donepezylu chlorowodorek nie wykazuje właściwości mutagennych w testach na komórkach bakterii i ssaków. Pewne właściwości klastogenne obserwowano w badaniach *in vitro* po zastosowaniu stężeń toksycznych dla komórek i ponad 3000 razy większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. Nie obserwowano właściwości klastogennych ani innych działań genotoksycznych w teście mikrojąderekowym *in vivo* u myszy. W długoterminowych badaniach na szczurach i myszach nie wykazano działania rakotwórczego.

Donepezylu chlorowodorek nie wpływał na płodność szczurów i nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani u królików, jednak podawany ciężarnym samicom szczurów w dawkach 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi, wywierał niewielki wpływ na częstość występowania porodów martwych płodów i na przeżywalność młodych we wczesnym okresie pourodzeniowym (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Hydroksypropyloceluloza

Magnezu stearynian

Otoczka

Laktoza jednowodna

Hypromeloza (HPMC 2910)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 4000

Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko w otoczce produktu Donethon, 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.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium po 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 lub 120 tabletek w pudełku tekturowym.

Blistry stosowane w szpitalach PVC/Aluminium (blister podzielny na dawki pojedyncze) po 50 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synthon BV

Microweg 22

6545 CM Nijmegen

Holandia

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

Pozwolenia nr

Donethon, 5 mg 14793

Donethon, 10 mg 14794

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

12.08.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO