

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donestad, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg donepezylu chlorowodorku, co odpowiada 4,56 mg donepezylu.

Substancja pomocnicza: każda tabletki powlekana zawiera 88,10 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Donestad wskazany jest w leczeniu objawowym łagodnej i średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg/dobę (dawkowanie raz dziennie). Donestad należy przyjmować doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek. Dawkę 5 mg/dobę należy utrzymywać przez co najmniej jeden miesiąc, co pozwala na ocenę pierwszych oznak klinicznej odpowiedzi na leczenie oraz na uzyskanie ustalonego stężenia chlorowodorku donepezylu. Po klinicznej ocenie miesięcznego leczenia w dawce 5 mg/dobę możliwe jest zwiększenie dawki chlorowodorku donepezylu do 10 mg/dobę (dawkowanie raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Nie przeprowadzono badań klinicznych z zastosowaniem dawek większych 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 chlorowodorkiem donepezylu można rozpocząć tylko wtedy, gdy możliwa jest regularna kontrola przyjmowania produktu przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo istnieje korzyść terapeutyczna dla pacjenta. Dlatego należy regularnie oceniać korzyści kliniczne ze stosowania donepezylu. Jeśli korzystne działanie ustanie, należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na chlorowodorek donepezylu.

Po zaprzestaniu leczenia obserwuje się stopniowe cofanie się korzystnych efektów działania produktu Donestad.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

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

Z uwagi na możliwość zwiększonej ekspozycji na działanie leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2), dawkę należy zwiększać w oparciu o indywidualną tolerancję u pacjenta. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Donestad nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Donestad 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 ogólne: Donestad, jako inhibitor cholinesterazy, może wzmacniać działanie leków zwiotczających mięśnie, z grupy sukcyńlocholiny, stosowanych do znieczulenia ogólnego.

Choroby układu krążenia: ze względu na swoje działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą mieć działanie wagotoniczne 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. Podczas badania pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku sercowego lub długich zahamowań zatokowych.

Choroby układu pokarmowego: u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju wrzodów, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), należy monitorować występowanie odpowiednich objawów. W badaniach klinicznych produktu Donestad 5 mg 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 chlorowodoru 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.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS): stan potencjalnego zagrożenia życia charakteryzujący się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i

podwyższonym poziomem fosfokinazy kreatynowej w surowicy, zgłaszany bardzo rzadko w połączeniu z donepezylem, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne leki przeciwpsychotyczne. Dodatkowe objawy mogą obejmować miogloburię (rabdomiolizę) oraz ostrą niewydolność nerek. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na NMS lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów NMS.

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 produktu Donestad z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

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

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) ani z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Umieralność w badaniach klinicznych nad otępieniem naczyniowym

Przeprowadzono trzy badania kliniczne trwające 6 miesięcy, z udziałem osób spełniających kryteria NINDS-AIREN dotyczące prawdopodobnego lub możliwego występowania otępienia naczyniowego (ON). Kryteria NINDS-AIREN zostały opracowane w celu identyfikacji pacjentów, których otępienie jest związane wyłącznie z podłożem naczyniowym oraz wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu wskaźnik umieralności wyniósł 2/198 (1,0%) dla chlorowodoru donepezylu 5 mg, 5/206 (2,4%) dla chlorowodoru donepezylu 10 mg i 7/199 (3,5%) dla placebo. W drugim badaniu wskaźniki umieralności wynosiły 4/208 (1,9%) dla chlorowodoru donepezylu 5 mg, 3/215 (1,4%) dla chlorowodoru donepezylu 10 mg i 1/193 (0,5%) dla placebo. W trzecim badaniu wskaźniki umieralności wyniosły 11/648 (1,7%) dla chlorowodoru donepezylu 5 mg i 0/326 (0%) dla placebo. Średni wskaźnik umieralności dla wszystkich trzech badań ON w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu (1,7%) był liczbowo wyższy niż w grupie przyjmującej placebo (1,1%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Większość zgonów pacjentów przyjmujących zarówno chlorowodorek donepezylu, jak i placebo, spowodowana była przyczynami o charakterze naczyniowym, spodziewanymi w tej populacji pacjentów w podeszłym wieku z chorobą naczyniową. Analiza wszystkich ciężkich zdarzeń naczyniowych zakończonych, lub nie, zgonem, nie wykazała różnicy w częstości występowania tych zdarzeń w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

Zbiorcze 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 umieralności w grupach placebo liczbowo przewyższał wskaźnik w grupach przyjmujących chlorowodorek donepezylu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek donepezylu i żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny u ludzi. Jednoczesne podawanie digoksyny lub cymetydyny z chlorowodorkiem donepezylu nie ma wpływu na jego metabolizm. Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie chlorowodoru donepezylu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 – 3A4 oraz 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 chlorowodoru donepezylu. Dlatego te i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itraconazol i erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm chlorowodoru donepezylu.

W badaniu prowadzonym z udziałem zdrowych ochotników ketokonazol zwiększał średnie stężenie chlorowodoru donepezylu o około 30%. Induktory enzymów, jak np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina czy alkohol, mogą zmniejszać stężenie chlorowodoru donepezylu. Ponieważ nie jest znany stopień hamowania lub indukowania, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych leków z chlorowodorkiem donepezylu. Chlorowodorek donepezylu może wchodzić w interakcje z lekami o działaniu antycholinergicznym. Możliwe jest też działanie synergiczne przy jednoczesnym stosowaniu takich leków, jak sukcynylocholina, inne środki blokujące połączenia nerwowo-mięśniowe lub inne leki o działaniu antycholinergicznym, albo leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mające wpływ na przewodzenie pobudzeń w sercu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, natomiast stwierdzono szkodliwy wpływ na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Chlorowodoru donepezylu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja

Chlorowodorek donepezylu jest wydzielany z mlekiem szczurów. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany z mlekiem ludzkim i nie ma badań dotyczących stosowania u kobiet w okresie laktacji. Dlatego kobiety przyjmujące chlorowodorek donepezylu nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chlorowodorek donepezylu wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Otępienie może zaburzać zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponadto, chlorowodorek donepezylu może wywoływać odczucie zmęczenia, zawroty głowy i kurcze mięśniowe, głównie na początku leczenia lub po zwiększaniu dawki. Lekarz prowadzący powinien regularnie oceniać zdolność pacjentów przyjmujących chlorowodorek donepezylu do prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane to biegunka, kurcze mięśni, uczucie zmęczenia, nudności, wymioty i bezsenność. Działania niepożądane zgłaszane częściej niż w pojedynczych przypadkach są wymienione poniżej i uszeregowane wg klasyfikacji układów i narządów oraz wg częstości występowania.

Częstość występowania zdefiniowano jako: 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 nieznanie (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

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)	Bardzo rzadko (<1/10 000)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne		Omamy** Pobudzenie** Zachowanie agresywne**			
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenie* Zawroty głowy Bezsennaść	Napady drgawek*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS)
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia brzuszne	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			Rabdomioliza****
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Zmęczenie Ból			
Badania diagnostyczne			Nieznaczone zwiększenie stężenia kinazy		

			kreatynowej w surowicy		
Urazy i zatrucia		Wypadki			

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

** Według doniesień omamy, pobudzenie i zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku.

*** W przypadkach niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć możliwość odstawienia produktu Donestad.

**** 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. al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Szacunkowa średnia dawka śmiertelna chlorowodorku donepezylu po jednorazowym podaniu doustnym u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 i 32 mg/kg m.c., czyli w przybliżeniu odpowiednio 225 i 160 razy więcej niż najwyższa zalecana u ludzi dawka 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia układu cholinergicznego, obejmujące zmniejszenie ruchów samoistnych, pozycja leżąca twarzą w dół, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, depresję/zapaść oddechową, ślinotok, zwężenie źrenic, drżenia pęczkowe mięśni i obniżoną temperaturę ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może spowodować kryzys cholinergiczny, charakteryzujący się silnymi nudnościami, wymiotami, wzmożonym ślinieniem i potliwością, bradykardią, niedociśnieniem tętniczym, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwy jest wzrost osłabienia mięśni, mogący doprowadzić do zgonu, jeśli obejmuje mięśnie oddechowe.

Jak w każdym przypadku przedawkowania, należy podjąć ogólne leczenie objawowe podtrzymujące czynności życiowe. W przypadkach przedawkowania produktu Donestad można zastosować jako antidotum trzeciorzędowe leki przeciwocholinergiczne, jak np. atropina. 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 reakcji pacjenta. Opisywano nietypowe reakcje w postaci zmiany ciśnienia krwi i częstości pracy serca po stosowaniu innych środków cholinomimetycznych jednocześnie z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, jak np. glikopirolanem. Nie wiadomo, czy możliwe jest usunięcie z organizmu chlorowodorku donepezylu 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 acetylocholinesterazy.
Kod ATC: N06DA02

Chlorowodorek donepezylu jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu biorącego udział w rozkładaniu acetylocholiny w zakończeniach nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Chlorowodorek donepezylu jest *in vitro* ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinesterazy niż butyrylocholinesteraza, enzym występujący głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów cierpiących na otępienie w chorobie Alzheimera zastosowanie chlorowodoru donepezylu w dawce jednorazowej 5 mg lub 10 mg na dobę 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 chlorowodorek donepezylu koreluje ze zmianami wyników w skali ADAS-cog – czulej skali badającej wybrane przejawy zdolności poznawczych. Nie badano wpływu chlorowodoru donepezylu na zmianę przebiegu podstawowej choroby neurologicznej. Nie można więc uważać, że chlorowodorek donepezylu ma jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

Skuteczność leczenia chlorowodorkiem donepezylu 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 chlorowodoru donepezylu 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 – skali oceny zdolności funkcjonowania w społeczeństwie, rodzinie, kontynuowania zainteresowań i dbałości o higienę osobistą).

Jako kryterium pozytywnej odpowiedzi pacjenta uznano:

- co najmniej 4 punktową poprawę stanu klinicznego w skali ADAS-cog,
- brak pogorszenia w skali CIBIC,
- brak pogorszenia w skali ADL/CDR.

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

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Chlorowodorek donepezylu w sposób statystycznie istotny i zależny od dawki zwiększa zwiększał odsetek pacjentów, u których stwierdzano pozytywną odpowiedź kliniczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są 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 chlorowodoru donepezylu w osoczu i związana z nim aktywność farmakodynamiczna wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu 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 dotyczących dystrybucji chlorowodoru donepezylu w różnych tkankach, jednak w badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej 240 godzin po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego izotopem węgla ^{14}C nie odzyskano około 28% znakowanego węgla. Wyniki te sugerują, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez okres dłuższy niż 10 dni.

Metabolizm/wydalanie

Chlorowodorek donepezylu jest wydalany zarówno 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 chlorowodoru donepezylu znakowanego izotopem węgla ^{14}C radioaktywność osocza, wyrażana w procentach podanej dawki, była obecna głównie w postaci niezmienionego chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-desmetyldonepezylu (11% - jedyny metabolit o aktywności podobnej do chlorowodoru donepezylu, 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 chlorowodoru donepezylu i (lub) jego metabolitów w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

Okres półtrwania donepezylu w osoczu wynosi około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają istotnego klinicznie wpływu na stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu. Farmakokinetyka donepezylu nie była badana u zdrowych osób w wieku podeszłym 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 charakteryzowali się podwyższonym stężeniem stanu stacjonarnego chlorowodoru donepezylu; AUC średnio o 48%, a C_{\max} średnio o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania z udziałem zwierząt eksperymentalnych wykazały, że chlorowodorek donepezylu rzadko wywiera inne działania niż zamierzone działanie farmakologiczne, czyli stymulacja cholinergiczna (patrz punkt 4.9). Chlorowodorek donepezylu nie działał mutagennie w testach mutagenności w komórkach bakterii i w komórkach ssaków. W wyraźnie toksycznych dla komórek stężeniach, przekraczających ponad 3000 razy stężenie stacjonarne w osoczu, obserwowano *in vitro* pewien stopień działania klastogennego. W teście mikrojądrowym wykonywanym *in vivo* u myszy nie zaobserwowano działania klastogennego ani innych działań genotoksycznych. Długotrwałe badania rakotwórczości, zarówno u myszy, jak i u szczurów, nie wykazały działania onkogenego.

Chlorowodorek donepezylu nie wpływa na płodność szczurów i nie wykazuje działania teratogenego 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 bezwodna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Talk
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 126, 154, 182, 196 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG, Stadastr. 2-18, 61118 Bad Vilbel, Niemcy

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

Pozwolenie nr: 17317

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

03.09.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.11.2015