

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DONEPEZIL POLFARMEX, 5 mg, tabletki powlekane
DONEPEZIL POLFARMEX, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana Donepezil Polfarmex, 5 mg zawiera 5 mg donepezylu chlorowodoru (*Donepezili hydrochloridum*).

Każda tabletki powlekana Donepezil Polfarmex, 10 mg zawiera 10 mg donepezylu chlorowodoru (*Donepezili hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana, 5 mg zawiera 25 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana, 10 mg zawiera 50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Donepezil Polfarmex, 5 mg
Tabletki barwy żółtej, okrągłe, obustronnie wypukłe.

Donepezil Polfarmex, 10 mg
Tabletki barwy białej, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Donepezil Polfarmex jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimerera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę (podawana raz na dobę). Tabletki należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed snem. Jeśli u pacjenta występują zaburzenia snu, w tym nietypowe sny, koszmary senne lub bezsenność (patrz punkt 4.8), można rozważyć przyjmowanie produktu Donepezil Polfarmex rano. Podawanie dawki 5 mg na dobę należy kontynuować przez co najmniej jeden miesiąc, co pozwoli na kliniczną ocenę skuteczności leczenia i osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia donepezylu. Po ocenie klinicznej leczenia przez miesiąc dawką 5 mg na dobę, dawkę leku można 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.

Po przerwaniu leczenia obserwowano stopniowe zmniejszanie się korzystnych skutków leczenia produktem Donepezil Polfarmex. Nie stwierdzono efektu z odbicia po nagłym odstawieniu leczenia.

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycją 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

Produkt leczniczy Donepezil Polfarmex nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Donepezil Polfarmex należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed snem.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia snu, w tym nietypowe sny, koszmary senne lub bezsenność (patrz punkt 4.8), można rozważyć przyjmowanie produktu Donepezil Polfarmex rano.

4.3 Przeciwwskazania

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

Produkt leczniczy Donepezil Polfarmex jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być dokonane zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. kryteria rozpoznawania otępienia wg DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem należy podejmować tylko wówczas, gdy możliwa jest kontrola regularnego przyjmowania leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie produktu leczniczego. Ocena korzyści terapeutycznych donepezylu powinna być wykonywana regularnie. W przypadku ustania korzystnego działania należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie jest możliwe przewidzenie indywidualnej wrażliwości pacjenta na terapię donepezylem. Stosowanie produktu leczniczego Donepezil Polfarmex u pacjentów z ciężkim otępieniem w chorobie Alzheimera, innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. pogorszenie funkcji poznawczych związane z wiekiem) nie zostało zbadane.

Znieczulenie: Donepezyl, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiótkzenie mięśni wywołane przez pochodne sukcyńlocholiny podczas znieczulenia.

Choroby sercowo-naczyniowe: Z uwagi na działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wago-toniczne 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.

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

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.5 i 4.8). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku leczenia pacjentów ze stwierdzonym wcześniej wydłużeniem odstępu QTc lub z wydłużeniem odstępu QTc stwierdzonym w wywiadzie, pacjentów leczonych lekami wpływającymi na odstęp QTc lub pacjentów ze stwierdzoną wcześniej chorobą serca (np. niewyrównaną niewydolnością serca, przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami) lub zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią, hipomagnezemią). Może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG).

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 nie wykazały jednak zwiększenia, w porównaniu z placebo, częstości zapażenia na chorobę wrzodową przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

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

Choroby neurologiczne: Napady drgawkowe: uważa się, że cholinomimetyki mogą wywoływać uogólnione drgawki. Jednak występowanie napadów drgawkowych może być również objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Bardzo rzadko podczas stosowania donepezylu, szczególnie u pacjentów przyjmujących równocześnie leki przeciwpsychotyczne, występował złośliwy zespół neuroleptyczny, mogący stanowić zagrożenie życia. Złośliwy zespół neuroleptyczny charakteryzuje występowanie hipertermii, sztywności mięśni, niestabilności układu autonomicznego, zaburzeń świadomości i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi; dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobinurię (rabdomiolizę) oraz ostrą niewydolność nerek.

W sytuacji wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny lub w razie wystąpienia wysokiej gorączki niewiadomego pochodzenia bez dodatkowych oznak klinicznych złośliwego zespołu neuroleptycznego, należy zaprzęścić dalszego stosowania donepezylu.

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

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

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

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Donepezil Polfarmex 5 mg, zawiera 25 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletkce powlekanej. Donepezil Polfarmex 10 mg zawiera 50 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletkce powlekanej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów stosujących donepezyl zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania donepezylu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc. Dodatkowo może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG). Należą do nich np.:

Leki przeciwartymiczne klasy IA (np. chinidyna)

Leki przeciwartymiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol)

Niektóre leki przeciwdepresyjne (np. cytalopram, escitalopram, amitriptylina)

Inne leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, sertindol, pimozyd, zyprazydon)

Niektóre antybiotyki (np. klarytromycyna, erytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscacyna)

Donepezylu chlorowodorek ani żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny i digoksyny u ludzi. Jednoczesne stosowanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm 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 zmniejszają stężenie donepezylu. Ponieważ stopień działania hamującego oraz pobudzającego nie jest znany, należy zachować ostrożność w razie podawania leków w takich skojarzeniach. Donepezyl może zaburzać działanie leków o działaniu antycholinergicznym. Może wystąpić synergizm działania w wypadku 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: Badania dotyczące teratologii, prowadzone na ciężarnych szczurach otrzymujących dawki około 80-krotnie większe niż dawki podawane ludziom oraz na królikach otrzymujących dawki 50-krotnie większe niż dawki dla ludzi, nie wykazały działania teratogenne. Jednakże w badaniu, w którym ciężarnym szczurom podawano dawki 50-krotnie większe niż dawki stosowane u ludzi od 17. dnia ciąży do 20. dnia po porodzie, obserwowano niewielkie zwiększenie częstości urodzeń martwych płodów i niewielkie zmniejszenie przeżywalności młodych do 4. dnia po porodzie. Podobnego działania nie obserwowano po mniejszej badanej dawce, około 15-krotnie większej niż dawki dla ludzi. Stosowanie produktu leczniczego Donepezil Polfarmex podczas ciąży jest przeciwwskazane. Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na donepezyl w ciąży.

Karmienie piersią: Donepezyl przenika do mleka u szczurów. Brak danych dotyczących przenikania donepezylu do mleka ludzkiego, nie prowadzono również badań z udziałem karmiących kobiet. 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 lub obsługiwanie maszyn.

Ostępienie 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 powinien rutynowo oceniać lekarz prowadzący.

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) oraz bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Przeziębienie				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja				
Zaburzenia psychiczne	Omamy** Pobudzenie** Agresywne zachowanie**				Zwiększone libido, hiperseksualność
Zaburzenia układu nerwowego	Omdlenia* Zawroty głowy Bezsenna	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny	<i>Pleurothotonus</i> (objaw krzywej wieży w Pizie)
Zaburzenia serca		Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy		Polimorficzny częstoskurcz komorowy, w tym częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> ; wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Wymioty Nudności 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 we krwi			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Wypadki, w tym przewracanie się				

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

**Omamy, pobudzenie oraz zachowania agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

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

**** 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,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana średnia dawka śmiertelna donepezyliu chlorowodorku po jedнокrotnym 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 ciała. Przedawkowanie inhibitorów cholinoesterazy może prowadzić do przelomu 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 leczenie podtrzymujące. Jako antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Donepezyl Polfarmex można podać leki antycholinergiczne - aminy trzeciorzędowe, takie jak atropina. Zaleca się stopniowe dożylnie podawanie siarczanu atropiny aż do osiągnięcia oczekiwanego efektu klinicznego: dawka początkowa 1,0 do 2,0 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 glikopiroolan. Możliwość usuwania donepezylu i (lub) jego metabolitów przez dializę (hemodializę, dializę otrzewnową lub hemofiltrację) nie została zbadana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu; antycholinoesteraza, kod ATC: N06DA02.

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

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% zmierzonego po podaniu. Wykazano, że hamowanie acetylocholinoesterazy (*AChE*) w czerwonych krwinkach przez donepezyl jest skorelowane ze zmianami w czulej skali *ADAS-Cog* mierzącej wybrane elementy aktywności poznawczej. Wpływ donepezylu na zmianę przebiegu podłoża neuropatologicznego nie był badany. Nie można zatem przypisywać produktowi leczniczemu wpływu na rozwój choroby.

Skuteczność leczenia donepezylem była badana w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających po 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*

Grupa	% pacjentów odpowiadających na leczenie	
	Populacja wg zamiaru leczenia	Populacja poddana ocenie
	n=365	n=352
Placebo	10%	10%
Chlorowodorek donepezylu 5 mg	18%*	18%*

Chlorowodorek donepezylu 10 mg	21%*	22%**
--------------------------------	------	-------

* p<0,05

** p<0,01

Donepezyl w sposób statystycznie istotny i zależny od dawki zwiększa odsetek pacjentów odpowiadających 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 donepezylu w osoczu i związane z tym właściwości farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

Dystrybucja

Donepezyl wiąże się z białkami osocza w około 95%. Stopień wiązania czynnego metabolitu 6-O-demetylodonepezylu z białkami osocza nie jest znany. Dystrybucja donepezylu do różnych tkanek ciała nie została dokładnie poznana. Jednakże w badaniu przeprowadzonym u zdrowym ochotników o zbliżonej masie ciała, po 24 godzinach od jednokrotnego podania 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego ¹⁴C, około 28% znakowanego promieniotwórczo związku pozostało niewydalone. Oznacza to, że donepezyl i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/Eliminacja

Donepezyl 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 donepezylu chlorowodoru znakowanego ¹⁴C, poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w postaci niezmienionej jako chlorowodorek donepezylu (30%), 6-O-demetylodonepezyl (11% - jedyny metabolit o działaniu podobnym do donepezylu), N-tlenek cis donepezylu (9%), 5-O-demetylodonepezyl (7%) oraz glukuronid 5-O-demetylodonepezylu (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 donepezylu i (lub) któregośkolwiek z jego metabolitów.

Stężenia donepezylu w osoczu zmniejszają się stopniowo, z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

Płeć, rasa oraz palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia donepezylu w osoczu. Nie prowadzono odpowiednich badań nad farmakokinetyką donepezylu u zdrowych osób w wieku podeszłym ani pacjentów z chorobą Alzheimera lub z demencją naczyniową. Jednakże średnie stężenia leku w osoczu pacjentów były zbliżone do tych u młodych zdrowych ochotników.

Stężenia donepezylu w stanie stacjonarnym 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 donepezyl wywiera niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne, spójne z 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 powodujących toksyczność oraz ponad 3000-krotnie większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy nie obserwowano działań klastogennych ani genotoksycznych. W długookresowych badaniach rakotwórczości nie stwierdzono działania onkogennego u szczurów ani myszy.

Donepezylu chlorowodorek 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

Donepezil Polfarmex, 5 mg

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Hypromeloza

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Żółcień chinolinowa (E 104), lak

Opadry HP White 85F18422 [alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), talk, makrogol 4000]

Donepezil Polfarmex, 10 mg

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Hypromeloza

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Opadry HP White 85F18422 [alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), talk, makrogol 4000]

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

Pojemnik z HDPE z zakrętką z PP ze środkiem pochłaniającym wilgoć, z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zabezpieczony pierścieniem gwarancyjnym,

w tekturowym pudełku.
1 pojemnik zawiera 28 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Tel.: 24 357 44 44
Faks: 24 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Donepezil Polfarmex, 5 mg: Pozwolenie nr 18543
Donepezil Polfarmex, 10 mg: Pozwolenie nr 18544

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.07.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.11.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO