

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alzepezil ODT, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg donepezylu chlorowodoru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 10 mg tabletką zawiera 10 mg aspartamu, 262,5 mg jednowodnej laktozy (suszonej rozpyłowo), 15 mg bezwodnego cytrynianu sodu oraz 40 mg potasu polakryliny. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACETYCZNA

Tabletką ulegającą rozpadowi w jamie ustnej.

Alzepezil ODT 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej: białe lub białawe, okrągłe, płaskie tabletki o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem "10" po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Alzepezil ODT jest wskazany w objawowym leczeniu łagodnej lub średnio nasilonej postaci choroby Alzheimera.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podania

##### Dawkowanie

##### Dorośli / osoby w podeszłym wieku:

Leczenie rozpoczyna się zwykle od dawki 5 mg/dobę (w jednej dawce dobowej).. Dawkę 5 mg/dobę należy stosować co najmniej przez miesiąc, co pozwoli ocenić najwcześniejszą kliniczną odpowiedź na lek i umożliwi ustalenie się stężenia stacjonarnego chlorowodoru donepezylu we krwi. Po miesięcznej ocenie klinicznej leczenia dawką 5 mg/dobę, dawkę chlorowodoru donepezylu można zwiększyć do 10 mg/dobę (w jednej dawce dobowej). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki większe niż 10 mg/dobę nie były testowane w badaniach klinicznych.

Leczenie powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu choroby Alzheimera. Rozpoznanie powinno być wykonane zgodnie z akceptowanymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Można rozpocząć leczenie donepezylem, tylko jeśli opiekun pacjenta będzie mógł nadzorować regularne przyjmowanie produktu przez chorego.

Leczenie podtrzymujące może być prowadzone tak długo, jak długo przynosi korzyść pacjentowi. Z tego względu należy regularnie oceniać skuteczność kliniczną donepezylu. Gdy nie stwierdza się już

korzyści klinicznych, należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na donepezyl.

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe zanikanie korzystnych efektów leku Alzepezil ODT.

#### Upośledzenie czynności nerek i wątroby:

U pacjentów z upośledzeniem czynności nerek można stosować podobny schemat dawkowania, ponieważ wydalanie chlorowodoru donepezylu nie zależy od sprawności nerek.

Ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji (patrz punkt 5.2) u pacjentów z łagodnym lub średnio nasilonym upośledzeniem czynności wątroby zaleca się zwiększanie dawki w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych odnośnie stosowania leku u chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

#### Dzieci i młodzież:

Alzepezil ODT nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

#### **Sposób podawania**

Alzepezil ODT należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed udaniem się na spoczynek.

Tabletkę należy umieścić na języku i poczekać, aż się rozpadnie przed połknięciem. Lek można popić wodą lub nie, w zależności od preferencji pacjenta.

Dawkowanie niemożliwe do uzyskania po zastosowaniu produktu o tej mocy można dostosować w oparciu o inne dostępne moce tego produktu.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie ustalono jeszcze skuteczności donepezylu u pacjentów z zaawansowaną chorobą Alzheimera, innymi rodzajami demencji, innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. zaburzeń poznawczych związanych z wiekiem).

#### *Znieczulenie:*

Alzepezil ODT jako inhibitor cholinesterazy może podczas znieczulenia nasilać zwiotczenie mięśni wywołane sukcylocholiną lub jej pochodnymi.

#### *Choroby układu sercowo-naczyniowego:*

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne inhibitory cholinesterazy mogą wywierać wpływ wagotoniczny na serce (np. wywoływać bradykardię). Ten wpływ może być szczególnie istotny dla pacjentów z zespołem chorej zatoki lub innymi nadkomorowymi zaburzeniami przewodzenia, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

Istnieją doniesienia o omdleniach i drgawkach. U takich pacjentów należy brać pod uwagę możliwość bloku sercowego lub wydłużenia czasu pobudzeń zatokowych.

#### *Dolegliwości żołądkowo-jelitowe:*

Pacjenci z grup podwyższonego ryzyka rozwoju choroby wrzodowej, tzn. osoby z chorobą wrzodową w wywiadzie lub leczone obecnie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) powinny być monitorowane pod kątem ewentualnych objawów. Badania kliniczne leku Alzepezil ODT nie wykazały jednak zwiększonej, w porównaniu do placebo, częstości zapadania na chorobę wrzodową lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

*Choroby układu moczowo-płciowego:*

Jakkolwiek nie obserwowano tego w badaniach klinicznych donepezylu, cholinomimetyki mogą hamować odpływ moczu z pęcherza.

*Choroby neurologiczne:*

Cholinomimetyki mają, jak się uważa, pewien potencjał do wywoływania uogólnionych drgawek, jednak aktywność drgawkowa może być też przejawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą też nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (NMS): potencjalnie zagrażające życiu schorzenie objawiające się hipertermią, sztywnością mięśni, labilnością wegetatywnego układu nerwowego, zaburzeniami świadomości i podwyższonym poziomem kinazy fosfokreatynowej w surowicy. Niezwykle rzadko opisywano jego występowanie w związku z podawaniem donepezylu, przede wszystkim u pacjentów otrzymujących równocześnie leki przeciwpsychotyczne. Dodatkowymi objawami NMS mogą być mioglobinuria (towarzysząca rhabdomyolizie) i ostra niewydolność nerek.

Jeśli u pacjenta wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy wskazujące na NMS albo wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez dodatkowych klinicznych przejawów tego zespołu, należy przerwać leczenie.

*Choroby układu oddechowego:*

Ze względu na działanie cholinomimetyczne inhibitory cholinesterazy należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których rozpoznano astmę oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc.

Należy unikać podawania produktu Alzepezil ODT jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

*Ciężka niewydolność wątroby:*

Brak danych odnośnie stosowania leku u chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

*Nietolerancja laktozy:*

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

Produkt leczniczy zawiera aspartam (E951).

*Umieralność ogólna w badaniach klinicznych nad otępieniem naczyniopochodnym*

Przeprowadzono trzy badania kliniczne trwające 6 miesięcy. Badano w nich osoby spełniające kryteria NINDS-AIREN świadczące o prawdopodobnym lub możliwym wystąpieniu otępienia naczynioruchowego (VaD). Kryteria NINDS-AIREN stosuje się do identyfikacji pacjentów, u których demencja wydaje się wywołana wyłącznie przez czynniki naczyniowe, oraz do wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera.

W pierwszym badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,0% (2/198) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg/dobę, 2,4% (5/206) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 10 mg/dobę oraz 3,5% (7/199) wśród pacjentów, którym podawano placebo. W drugim badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,9% (4/208) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg/dobę, 1,4% (3/215) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 10 mg/dobę oraz 0,5% (1/193) wśród pacjentów, którym podawano placebo. W trzecim badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,7% (11/648) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg/dobę oraz 0% (0/326) wśród pacjentów, którym podawano placebo. Umieralność ogólna w tych

trzech badaniach nad VaD w grupie leczonej chlorowodorkiem donepezylu była liczbowo wyższa (i wynosiła 1,7%) niż w grupie, której podawano placebo (1,1%), jakkolwiek różnica ta nie jest istotna statystycznie. Większość zgonów u pacjentów przyjmujących albo chlorowodorek donepezylu, albo placebo wydaje się wynikać z różnych przyczyn o podłożu naczyniowym, czego można było się spodziewać w takiej populacji osób w podeszłym wieku z chorobą naczyń, jako chorobą zasadniczą. Analiza wszystkich poważnych zdarzeń naczyniowych niezakończonych i zakończonych śmiercią nie wykazała różnicy w częstości występowania w grupie przyjmującej donepezylu chlorowodorek w porównaniu z grupą placebo.

W zestawieniu wszystkich badań nad chorobą Alzheimera (n = 4146) oraz w zestawieniu tych badań nad chorobą Alzheimera z innymi badaniami nad chorobami otępiennymi, wliczając badania nad otępieniem naczyniopochodnym ( $\Sigma n = 6888$ ), umieralność ogólna w grupach leczonych placebo liczbowo przewyższała wartość otrzymaną dla grup leczonych chlorowodorkiem donepezylu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Chlorowodorek donepezylu ani jego metabolity nie hamują u ludzi metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny. Metabolizm chlorowodorku donepezylu nie zmienia się pod wpływem jednoczesnego podawania digoksyny czy cymetydyny. Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizm donepezylu zaangażowane są izoenzymy cytochromu P450: 3A4 i, w mniejszym stopniu, 2D6. Badania interakcji *in vitro* wykazują, że ketokonazol i chinidyna, inhibitory – odpowiednio – CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Z tego względu te i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol czy erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu zdrowych ochotników ketokonazol zwiększał średnie stężenie donepezylu o ok. 30%. Induktory enzymatyczne, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol mogą zmniejszać stężenie donepezylu. Ponieważ stopień działania hamującego lub pobudzającego nie jest znany, należy ostrożnie stosować leki w tym skojarzeniu. Donepezylu chlorowodorek może zaburzać działanie leków antycholinergicznym. Może również wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania leków, takich jak: sukcyńlocholina, 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 wystarczających danych odnośnie stosowania donepezylu u kobiet ciężarnych.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego, ale stwierdzono toksyczność około- i poporodową (patrz punkt 5.3). Nieznane jest potencjalne ryzyko dla ludzi.

Alzepezil ODT nie powinien być stosowany w ciąży, o ile nie jest to absolutnie konieczne.

##### **Karmienie piersią:**

Donepezyl jest wydzielany w mleku szczurów. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany w ludzkim mleku i brak badań u kobiet karmiących. Z tego powodu kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Alzepezil ODT wywiera niewielki lub średnio nasilony wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Otępienie może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponadto, donepezyl może wywoływać zmęczenie, zawroty głowy i kurcze mięśni, zwykle podczas rozpoczęcia leczenia lub zwiększania dawki.

Lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać zdolność pacjentów leczonych donepezylem do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie skomplikowanych maszyn i urządzeń.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane to biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane częściej niż jako jednostkowe przypadki, pogrupowane narządami i układami oraz według częstości występowania.

Układ/Narząd	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/100)	Bardzo rzadko (<1/10000)
Zakażenia i infestacje		Przeziębienie			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt			
Zaburzenia psychiatryczne		Halucynacje** Podniecenie ** Zachowania agresywne **			
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia* Zawroty głowy Bezsenna	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy  Blok przedsionkowo-komorowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia gastryczne	Krwawienia 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			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu			
Zaburzenia	Ból	Zmęczenie			

ogólne i w miejscu podania	głowy	Ból			
Badania diagnostyczne			Niewielki wzrost stężenia mięśniowej kinazy kreatynowej w osoczu		
Urazy i zatrucia		Wypadki			

\* w badaniu pacjentów po omdleniach lub drgawkach należy brać pod uwagę możliwość bloku sercowego lub wydłużenia czasu pobudzeń zatokowych (patrz punkt 4.4).

\*\* halucynacje, podniecenie i zachowania agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia.

\*\*\* w przypadkach niewyjaśnionej niewydolności wątroby należy rozważyć odstawienie leku Alzepezil ODT.

#### 4.9 Przedawkowanie

Mediana dawki śmiertelnej chlorowodoru donepezylu oznaczona po doustnym podaniu jednorazowej dawki wynosi u myszy 45 mg/kg, a u szczurów 32 mg/kg lub odpowiednio około 225-krotność i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg/dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego, obejmujące zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, zaburzenia oddychania, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni oraz obniżoną temperaturę ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przełomu cholinergicznego, charakteryzującego się nasilonymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem się, bradykardią, obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, zaburzeniami oddychania, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest również narastające osłabienie mięśni, które może prowadzić do śmierci w przypadku osłabienia mięśni oddechowych.

Jak w każdym przypadku przedawkowania, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jako antidotum na przedawkowanie leku Alzepezil ODT można użyć trzeciorzędowych leków antycholinergicznymi, takich jak atropina. Zaleca się dożylne podawanie siarczanu atropiny, początkowo w dawce 1,0 do 2,0 mg, a następnie w zależności od reakcji klinicznej. W przypadku innych cholinomimetyków opisywano nietypowe reakcje ciśnienia i częstości akcji serca, jeśli były podawane jednocześnie z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirołan. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu i/lub jego metabolity mogą być usunięte z organizmu drogą dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw demencji, antycholinergiczne;  
Kod ATC: N06DA02.

#### Mechanizm działania

Chlorowodorek donepezylu jest swoistym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, dominującej w mózgu postaci cholinesterazy. *In vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butylocholinesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

#### Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera, podawanie raz dziennie dawek dobowych donepezylu chlorowodoru wynoszących 5 mg lub 10 mg powodowało zahamowanie aktywności acetylocholinoestrazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6% i 77,3%, zmierzonej po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie acetylocholinoestrazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez donepezylu chlorowodorek jest skorelowane ze zmianami w skali ADAS-Cog, 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 donepezylu w leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera oceniano w czterech kontrolowanych placebo badaniach, w 2 badaniach trwających 6 miesięcy i 2 badaniach trwających rok.

Po sześciomiesięcznym badaniu klinicznym oceniono leczenie donepezylem, używając trzech kryteriów skuteczności: skali ADAS-cog (miara zdolności poznawczych), skali CIBIC (Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input - ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza z uwzględnieniem oceny opiekuna) oraz skali Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (miara zdolności funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym, oceniająca zainteresowania i dbałość o higienę osobistą).

Pacjenci, którzy spełniają wymienione poniżej kryteria zostali ocenieni jako pozytywnie reagujący na leczenie.

Odpowiedź = poprawa w skali ADAS-Cog o co najmniej 4 punkty.

Brak pogorszenia w skali CIBIC

Brak pogorszenia w skali Activities of Daily Living Schedule of the Clinical Dementia Rating Scale.

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

\* p<0,05

\*\* p<0,01

Chlorowodorek donepezylu wywoływał statystycznie znamienne, zależny od dawki wzrost odsetka pacjentów ocenianych jako pozytywnie reagujący na leczenie.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

*Wchłanianie:* Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po ok. 3 do 4 godzin od podania doustnego. Stężenie w surowicy i pole pod krzywą rosłą proporcjonalnie do dawki. Czas półtrwania fazy eliminacji wynosi około 70 godzin, dlatego wielokrotne podawanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego 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 wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

*Dystrybucja:* Chlorowodorek donepezylu jest w ok. 95% związany z białkami osocza. Stopień wiązania aktywnego metabolitu, 6-O-dezmetylodonepezylu, jest nieznany. Dystrybucja chlorowodoru donepezylu w różnych tkankach ciała nie była szczegółowo badana. Jednakże w badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników płci męskiej o zbliżonej masie ciała, po 240 godzinach od podania pojedynczej dawki 5 mg znakowanego izotopem węgla  $^{14}\text{C}$  donepezylu chlorowodoru, około 28% znakowanego związku pozostało w organizmie. To sugeruje, że donepezylu chlorowodorek i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad 10 dni.

*Metabolizm/Eliminacja:* Chlorowodorek donepezylu jest wydalany z moczem w postaci niezmięnionej, jak i metabolizowany przez enzymy grupy cytochromu P450 do licznych, nie do końca zidentyfikowanych metabolitów. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego węglem  $^{14}\text{C}$ , radioaktywność osocza, wyrażona jako odsetek podanej dawki, była obecna głównie w postaci niezmetabolizowanego chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-dezmetylodonepezylu (11% - jedyny metabolit wykazujący aktywność zbliżoną do chlorowodoru donepezylu), cis-N-tlenek donepezylu (9%), 5-O-dezmetylodonepezylu (7%) i glukuronidowa pochodna 5-O-dezmetylodonepezylu (3%). Około 57% całkowitej podanej dawki radioaktywności odzyskano z moczu (17% jako niezmięziony donepezyl), a 14,5% - z kału, co sugeruje biotransformację i ekskrecję z moczem, jako podstawowe sposoby eliminacji leku z ustroju. Brak dowodów na krążenie wrotne jelitowo-wątrobowe chlorowodoru donepezylu i/lub któregośkolwiek z jego metabolitów.

Stężenie donepezylu w osoczu zmniejsza się wraz z okresem półtrwania wynoszącym ok. 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia chlorowodoru donepezylu. Farmakokinetyka donepezylu nie była formalnie badana u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z chorobą Alzheimera lub demencją naczyniopochodną. Jednak średnie stężenia u leczonych chorych zgadzają się z tymi uzyskiwanymi u młodych, zdrowych ochotników.

U pacjentów z łagodną lub średnio nasiloną niewydolnością wątroby stężenie donepezylu w osoczu w stanie stacjonarnym było podwyższone: średnie AUC 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 donepezyl powoduje niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne, czyli działanie pobudzające układ cholinergiczny (patrz punkt 4.9). W testach na komórkach bakterii i ssaków donepezyl nie wykazywał właściwości mutagennych. W badaniach *in vitro* obserwowano pewne działania klastogenne po zastosowaniu stężeń toksycznych dla komórek oraz ponad 3000 razy większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy nie obserwowano działania klastogenego ani innych działań genotoksycznych. W długoterminowych badaniach karcynogenności prowadzonych na szczurach i na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego.



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

## **6. WŁAŚCIWOŚCI FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Potasu polakrilina  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna suszona rozpyłowo  
Sodu cytrynian bezwodny  
Aspartam E951  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Kwas solny do dostosowania pH

### **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/Aclar/Aluminium w tekturowym pudełku lub blister Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 i 120 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w sprzedaży.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EGIS Pharmaceuticals PLC  
Keresztúri út 30-38  
1106 Budapeszt,  
Węgry

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 17454

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2010  
Data przedłużenia pozwolenia:

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

11.02.2013