

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donesyn, 5 mg, tabletki powlekane
Donesyn, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Donesyn, 5 mg, tabletki powlekane

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

Donesyn, 10 mg, tabletki powlekane

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Donesyn, 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 91 mg laktozy.

Donesyn, 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 182 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Donesyn, 5 mg, tabletki powlekane

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wyźłobionym napisem D9EI z jednej strony i cyfrą 5 z drugiej strony.

Donesyn, 10 mg, tabletki powlekane

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wyźłobionym napisem D9EI z jednej strony i liczbą 10 z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Chlorowodorek donepezylu jest wskazany do objawowego leczenia łagodnej do umiarkowanie ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób stosowania

Dorośli/osoby w podeszłym wieku

Leczenie jest rozpoczynane od dawki 5 mg na dobę (dawkowanie raz na dobę). Tabletki chlorowodoru donepezylu powinny być przyjmowane doustnie, wieczorem, tuż przed położeniem się spać. Dawka 5 mg na dobę powinna być utrzymywana przez co najmniej miesiąc w celu umożliwienia oceny najwcześniejszej odpowiedzi klinicznej na leczenie i umożliwienia osiągnięcia stężeń chlorowodoru donepezylu w stanie stacjonarnym. Po dokonaniu klinicznej oceny leczenia w dawce 5 mg na dobę po miesiącu, dawka chlorowodoru donepezylu może być zwiększona do 10 mg na

dobę (dawkowanie raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki większe od 10 mg/dobę nie były badane w badaniach klinicznych.

W przypadku dawek, które nie mogą być zrealizowane/nie są praktyczne przy użyciu tej mocy tabletki, dostępne są inne moce tego produktu leczniczego.

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Diagnoza powinna być stawiana zgodnie z przyjętymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie chlorowodorkiem donepezylu powinno być rozpoczynane jedynie wtedy, gdy dostępny jest opiekun, który będzie regularnie nadzorował przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące może być kontynuowane tak długo, jak długo istnieje korzyść terapeutyczna dla pacjenta. Dlatego korzyść kliniczna stosowania chlorowodoru donepezylu powinna być regularnie weryfikowana. W przypadku braku dowodów na dalsze działanie terapeutyczne leku należy rozważyć jego odstawienie. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi na chlorowodorek donepezylu.

W czasie odstawiania leku widoczne jest stopniowe zanikanie korzystnego działania chlorowodoru donepezylu.

Niewydolność nerek i wątroby

Podobny schemat dawkowania może być zastosowany u pacjentów z niewydolnością nerek, ponieważ ten stan chorobowy nie wpływa na klirens chlorowodoru donepezylu.

Z uwagi na możliwe większe stężenia w przypadku łagodnej do umiarkowanej niewydolności wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki powinno się odbywać zgodnie z indywidualną tolerancją. Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Chlorowodorek donepezylu nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie chlorowodoru donepezylu u pacjentów z ciężką postacią otępienia w chorobie Alzheimera, innymi typami otępienia lub innymi typami zaburzeń pamięci (np. związane z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych) nie było badane.

Znieczulenie

Chlorowodorek donepezylu, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiótczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcyńlocholiny w czasie znieczulenia.

Choroby układu krążenia

Z uwagi na swoje działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia). Możliwość takiego działania może być szczególnie ważna w przypadku pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi nadkomorowymi zaburzeniami przewodnictwa, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub blok przedsionkowo-komorowy.

Istnieją doniesienia na temat występowania omdlenia i drgawek. W wypadku badania takich pacjentów, należy brać pod uwagę możliwość bloku serca lub długich pauz wynikających z zahamowania zatokowego.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wrzodów, np. pacjenci z chorobą wrzodową w wywiadzie lub pacjenci otrzymujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani odnośnie wystąpienia objawów. Jednakże badania kliniczne z zastosowaniem chlorowodoru donepezylu nie wykazały zwiększenia częstości występowania choroby wrzodowej ani krwawienia żołądkowo-jelitowego w porównaniu do placebo.

Układ moczowo-płciowy

Cholinomimetyki mogą powodować zablokowanie odpływu moczu z pęcherza, chociaż nie obserwowano tego w badaniach klinicznych z chlorowodorkiem donepezylu.

Zaburzenia neurologiczne

Drgawki: uważa się, że cholinomimetyki mają pewien potencjał wywoływania drgawek uogólnionych. Jednakże aktywność drgawkowa może być także objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą mieć potencjał nasilania lub indukowania objawów pozapiramidowych.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN) jest stanem potencjalnego zagrożenia życia, charakteryzującym się takimi objawami, jak bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, niestabilność autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia świadomości oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej. Zgłaszano rzadkie przypadki ZZN związanego z przyjmowaniem donepezylu, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwpsychotyczne. Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobiniurię (rabdmioliza) oraz ostrą niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy przerwać leczenie.

Choroby płuc

Z uwagi na działania cholinomimetyczne, należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania inhibitorów cholinoesterazy pacjentom z astmą oskrzelową lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Należy unikać podawania chlorowodoru donepezylu w skojarzeniu z innymi inhibitorami acetylocholinoesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Śmiertelność w badaniach klinicznych nad otępieniem naczyniowym

Trzy badania kliniczne trwające 6 miesięcy zostały przeprowadzone z udziałem osób spełniających kryteria NINDS-AIREN odnośnie prawdopodobnego lub możliwego otępienia naczyniowego. Kryteria NINDS-AIREN zostały opracowane w celu identyfikacji pacjentów, u których otępienie wydaje się mieć wyłącznie przyczyny naczyniowe i wyłączenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu częstość zgonów wynosiła 2/198 (1,0%) podczas stosowania chlorowodoru donepezylu w dawce 5 mg, 5/206 (2,4%) podczas stosowania chlorowodoru donepezylu w dawce 10 mg i 7/199 (3,5%) podczas stosowania placebo. W drugim badaniu częstość zgonów wynosiła 4/208 (1,9%) podczas stosowania chlorowodoru donepezylu w dawce 5 mg, 3/215 (1,4%) podczas stosowania chlorowodoru donepezylu w dawce 10 mg i 1/193 (0,5%) podczas stosowania placebo. W trzecim badaniu częstość zgonów wynosiła 11/648 (1,7%) podczas stosowania chlorowodoru donepezylu w dawce 5 mg i 0/326 (0%) podczas stosowania placebo. Częstość zgonów w trzech badaniach dotyczących otępienia naczyniowego w połączonej grupie chlorowodoru donepezylu (1,7%) była liczbowo większa niż w grupie placebo (1,1%), jednakże ta różnica nie była istotna statystycznie. Większość zgonów pacjentów przyjmujących chlorowodorek donepezylu lub placebo wydaje się wynikać z różnych przyczyn naczyniowych, których można się spodziewać w tej populacji osób w podeszłym wieku z podstawową chorobą naczyniową. Analiza wszystkich poważnych zdarzeń

naczyniowych nie zakończonych i zakończonych zgonem nie wykazała różnic w częstości ich występowania w grupie chlorowodoru donepezylu w porównaniu do grupy placebo.

W zebranych badaniach dotyczących choroby Alzheimera (n=4146) i po połączeniu tych badań nad chorobą Alzheimera z innymi badaniami dotyczącymi otępienia, w tym z badaniami nad otępieniem naczyniowym (ogółem n=6888), częstość zgonów w grupach placebo liczbowo była większa niż częstość zgonów w grupach chlorowodoru donepezylu.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek donepezylu i (lub) którykolwiek z jego metabolitów nie hamują metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny u ludzi. Na metabolizm chlorowodoru donepezylu nie wpływa jednoczesne podawanie digoksyny ani cymetydyny.

Badania *in vitro* wykazały, że izoenzymy cytochromu P450, 3A4 i w małym stopniu 2D6, biorą udział w metabolizmie chlorowodoru donepezylu. Badania interakcji produktu leczniczego przeprowadzone *in vitro* wykazały, że ketokonazol i chinidyna, inhibitory odpowiednio CYP3A4 i CYP2D6, hamują metabolizm chlorowodoru donepezylu. Z tego względu te i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm chlorowodoru donepezylu.

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

Induktory enzymów, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol, mogą zmniejszać stężenie chlorowodoru donepezylu. Ponieważ wielkość efektu hamującego lub indukującego nie jest znana, takie skojarzenia produktu leczniczego powinny być stosowane ostrożnie.

Chlorowodorek donepezylu ma możliwość interferowania z lekami o aktywności antycholinergiczej. Występuje również możliwość działania synergistycznego w przypadku jednoczesnego stosowania leków, takich jak sukcyńlocholina, inne leki blokujące płytkę nerwowo-mięśniową lub agoniści cholinergiczni lub leki beta-adrenolityczne, które wywierają wpływ na przewodnictwo w sercu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, lecz wykazały toksyczność okołoioporodową (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi jest nieznanne.

Chlorowodoru donepezylu nie powinno się stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Chlorowodorek donepezylu jest wydzielany z mlekiem szczurów. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany z mlekiem kobiet i nie przeprowadzono badań u kobiet w okresie laktacji. Dlatego kobiety otrzymujące 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 spowodować zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Ponadto, chlorowodorek donepezylu może powodować zmęczenie, zawroty głowy i skurcze mięśni, głównie w przypadku rozpoczęcia leczenia lub zwiększania dawki. Lekarz prowadzący powinien

rutynowo oceniać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie złożonych urządzeń mechanicznych przez pacjentów otrzymujących chlorowoderek donepezylu.

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane częstsze niż pojedyncze przypadki są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstości są definiowane w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ 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	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		-przeziębienie			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		-anoreksja			
		- omamy** - pobudzenie** -agresywne zachowanie** -nietypowe sny i koszmary senne**			
Zaburzenia układu nerwowego		- omdlenie* - zawroty głowy - bezsenność	-drgawki*	-objawy pozapiramidowe	złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia serca			- bradykardia	- blok zatokowo-przedsionkowy - blok przedsionkowo-komorowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	- biegunka - nudności	- wymioty - zaburzenia brzuszne	- krwotok żołądkowo-jelitowy - wrzody żołądka i dwunastnicy		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				-zaburzenia wątroby, w tym zapalenie wątroby***	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		- wysypka -świąd			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		- skurcze mięśni			-rabdomioliza****
Zaburzenia nerek		- nietrzymanie			

i dróg moczowych		moczu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	- bóle głowy	- zmęczenie - ból			
Badania diagnostyczne			-niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		- wypadki			

* W przypadku badania pacjentów pod kątem omdlenia lub drgawek należy brać pod uwagę możliwość bloku serca lub długich pauz spowodowanych zahamowaniem zatokowym (patrz punkt 4.4).

** Zgłaszano przypadki omamów, nietypowych snów, koszmarów sennych, pobudzenia i agresywnego zachowania ustępującego po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku.

*** W razie niewyjaśnionej dysfunkcji wątroby należy rozważyć odstawienie chlorowodoru donepezylu.

**** Rabdomiolizę 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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Szacowana średnia dawka śmiertelna chlorowodoru donepezylu po podaniu pojedynczej dawki doustnej u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 i 32 mg/kg mc. lub około 225 i 160 razy więcej niż maksymalna zalecana dawka u człowieka, wynosząca 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano związane z dawką oznaki stymulacji cholinergiczej, do których należały zmniejszenie ruchów spontanicznych, pozycja leżąca na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, depresja oddechowa, ślinienie, zwężenie źrenic, drgania pęczkowe mięśni i obniżona temperatura powłok ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinoesterazy może powodować przełom cholinergiczny, charakteryzujący się nasilonymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem się, bradykardią, niedociśnieniem, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest nasilone osłabienie mięśni i może to spowodować zgon, jeśli dotyczy mięśni oddechowych.

Jak w przypadku każdego przedawkowania, należy zastosować ogólne środki wspomagające. Trzeciorzędowe leki antycholinergiczne, takie jak atropina, mogą być zastosowane jako antidotum dla chlorowodoru donepezylu. Zalecane jest dożylnie podawanie siarczanu atropiny w dawce dostosowanej do efektu: dawka początkowa to 1,0 do 2,0 mg i.v., kolejne dawki zależnie od odpowiedzi klinicznej. Atypowe odpowiedzi dotyczące ciśnienia krwi i częstości akcji serca

opisywano w przypadku innych cholinomimetyków, gdy były podawane w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirolan. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą być usuwane drogą dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwko otępieniu, leki antycholinoesterazowe
Kod ATC: N06DA02

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

Otępienie w chorobie Alzheimera

U pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera uczestniczących w badaniach klinicznych, podawanie chlorowodoru donepezylu w pojedynczych dawkach 5 mg lub 10 mg na dobę powodowało zahamowanie aktywności acetylocholinoesterazy w stanie stacjonarnym (na podstawie pomiarów w błonach erytrocytów), wynoszące odpowiednio 63,6% i 77,3% po podaniu dawki. Wykazano, że zahamowanie acetylocholinoesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez chlorowodorek donepezylu koreluje ze zmianami w punktacji ADAS-cog, wrażliwej skali do badania wybranych aspektów poznawczych. Potencjał chlorowodoru donepezylu odnośnie zmiany przebiegu podstawowej patologii układu nerwowego nie był badany. Tak więc chlorowodorek donepezylu nie może być uznawany jako lek wywierający jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

Skuteczność leczenia chlorowodorkiem donepezylu była badana w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo: 2 badaniach trwających 6 miesięcy i 2 badaniach trwających 1 rok.

W badaniu klinicznym trwającym 6 miesięcy dokonano analizy na końcu leczenia chlorowodorkiem donepezylu przy użyciu połączenia trzech kryteriów skuteczności: skala ADAS-Cog (miara czynności poznawczych), skala Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (miara czynności ogólnych) i Activities of Daily Living Subscale skali Clinical Dementia Rating Scale (miara zdolności społecznych, domowych i hobbyistycznych oraz higieny osobistej).

Pacjenci, którzy spełniali kryteria wymienione niżej, byli uważani za osoby odpowiadające na leczenie.

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

Brak pogorszenia w skali CIBIC+

Brak pogorszenia w punktacji Activities of Daily Living Subscale w skali Clinical Dementia Rating Scale

	% odpowiedzi	
	Populacja leczona n = 365	Populacja oceniana n = 352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa chlorowodoru donepezylu tabletki 5 mg	18%*	18%*
Grupa chlorowodoru donepezylu tabletki 10 mg	21%*	22%**

*p <0,05

** p<0,01

Chlorowodorek donepezylu powodował zależny od dawki, istotny statystycznie, wzrost odsetka pacjentów, którzy zostali uznani za osoby odpowiadające na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

Maksymalne stężenia w osoczu występują około 3 do 4 godziny po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu i pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Okres półtrwania w końcowej fazie rozmieszczania wynosi około 70 godzin, tak więc wielokrotne podawanie pojedynczych dawek dobowych powoduje stopniowe osiągnięcie stanu stacjonarnego. Przybliżony stan stacjonarny jest osiągany w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu i związane z tym działanie farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu doby.

Pokarm nie wpływał na absorpcję chlorowodoru donepezylu.

Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu ulega w około 95% wiązaniu z białkami osocza ludzkiego. Brak informacji na temat wiązania czynnego metabolitu 6-O-demetylodonepezylu z białkami osocza. Dystrybucja chlorowodoru donepezylu w różnych tkankach organizmu nie została ostatecznie zbadana. Jednakże w badaniu równowagi masowej przeprowadzonym u zdrowych ochotników płci męskiej, 240 godzin po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego ^{14}C , około 28% znacznika nie zostało odzyskane. To sugeruje, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą utrzymywać się w organizmie dłużej niż 10 dni.

Metabolizm/wydalanie

Chlorowodorek donepezylu jest wydalany z moczem zarówno w postaci niezmienionej, jak i ulega metabolizowaniu przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zidentyfikowano. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego ^{14}C , radioaktywność osocza wyrażona jako procent podanej dawki lokalizowała się głównie w formie niezmienionego chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-demetylodonepezylu (11% - tylko metabolit, który wykazuje aktywność podobną do aktywności chlorowodoru donepezylu), cis-N-tlenek donepezylu (9%), 5-O-demetylodonepezylu (7%) i koniugatu glukuronidu i 5-O-demetylodonepezylu (3%). Około 57% całkowitej radioaktywności odzyskano z moczem (17% jako niezmieniony chlorowodorek donepezylu) i 14,5% odzyskano z kałem, co sugeruje biotransformację i wydalanie w moczu jako główne drogi eliminacji. Brak danych sugerujących recyrkulację jelitowo-wątrobową chlorowodoru donepezylu i (lub) któregośkolwiek z jego metabolitów.

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

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie wywierają klinicznie istotnego wpływu na stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu. Właściwości farmakokinetyczne chlorowodoru donepezylu nie były formalnie badane u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z chorobą Alzheimera lub otępieniem naczyniowym. Jednak średnie stężenia w osoczu u pacjentów dokładnie odpowiadały stężeniom u młodych zdrowych ochotników.

Pacjenci z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby mieli zwiększone stężenia chlorowodoru donepezylu w stanie stacjonarnym; średnia wartość AUC była większa o 48% a średnia wartość C_{max} - o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rozległe badania na zwierzętach eksperymentalnych wykazały, że ten związek powoduje mało działań odmiennych od zamierzonego działania farmakologicznego zgodnego z działaniem stymulatora cholinergicznego (patrz punkt 4.9).

Chlorowodorek donepezylu nie działa mutagennie w testach mutacji komórek bakteryjnych i komórek ssaków. Pewne działania klastogenne były obserwowane *in vitro* w stężeniach jawnie toksycznych dla komórek i ponad 3000 razy większych od stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym. Nie obserwowano działań klastogennych ani innych działań genotoksycznych w mysim modelu testu mikrojądrowego *in vivo*. Nie było dowodów na działanie onkogenne w długotrwałych badaniach karcynogenności u szczurów ani u myszy.

Chlorowodorek donepezylu nie wpływał na płodność u szczurów i nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani u królików, wywierał jednak niewielki wpływ na częstość porodów martwych płodów i wczesną przeżywalność młodych w przypadku podawania ciężarnym samicom szczura w dawkach 50-krotnie większych niż dawki stosowane u człowieka (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

Hypromeloza (HPMC 2910)
Laktoza jednowodna
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172) - jedynie dla produktu leczniczego Donesyn, 10 mg, tabletki powlekane

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełka tekturowe zawierające blistry PVC/Aluminium po 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 lub 120 tabletek i blistry szpitalne (blister podzielny na dawki pojedyncze) (PVC/Aluminium) po 50 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polska

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

Donesyn, 5 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 14804

Donesyn, 10 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 14799

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

13.05.2016