

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mensapex, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg donepezylu chlorowodorku (*Donepesilum hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze:

38 mg laktozy na 1 tabletkę powlekaną

0,4 mg lecytyny sojowej na 1 tabletkę powlekaną

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółte, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 9 mm, z rowkiem dzielącym. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Donepezyl jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnego do umiarkowanie ciężkiego otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli/Osoby w podeszłym wieku

Leczenie rozpoczyna się od 5 mg/dobę (dawkowanie raz na dobę). Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie wieczorem, bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek. Dawkę 5 mg/dobę należy stosować co najmniej przez miesiąc w celu umożliwienia oceny najwcześniejszej odpowiedzi na leczenie i uzyskania stanu stacjonarnego stężenia donepezylu chlorowodorku. Po dokonaniu oceny klinicznej miesięcznego leczenia dawką 5 mg/dobę, dawkę tę można zwiększyć do 10 mg/dobę (dawkowanie raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki większe niż 10 mg nie były oceniane w badaniach klinicznych.

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być postawione w oparciu o ogólnie przyjęte kryteria (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem należy rozpocząć tylko wtedy, gdy zapewniona jest pomoc opiekuna, który będzie regularnie kontrolował przyjmowanie leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo istnieją korzystne efekty u pacjenta. Z tego względu skuteczność kliniczną donepezylu należy regularnie weryfikować. Gdy nie stwierdza się już efektu leczniczego, należy rozważyć odstawienie leku. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na leczenie donepezylem.

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe zanikanie korzystnego działania terapeutycznego donepezylu.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Podobny do opisanego schemat dawkowania może być stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdyż nie mają one wpływu na klirens donepezylu.

Ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji na lek u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2), dawkę należy zwiększać w zależności od indywidualnej tolerancji. Brak danych dotyczących stosowania donepezylu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie donepezylu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne piperydyny, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano stosowania donepezylu u pacjentów z ciężką postacią otępienia alzheimerowskiego, z innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. osłabieniem funkcji intelektualnych związanym ze starzeniem się).

Znieczulenie ogólne

Donepezyl, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać działanie pochodnych sukcynylocholiny - leków zwiotczających stosowanych podczas znieczulenia ogólnego.

Choroby układu krążenia

Ze względu na właściwości farmakologiczne inhibitory esterazy acetylocholinowej mogą działać wago-tonicznie na częstość akcji serca (np. wywoływać bradykardię). Ryzyko takiego działania może mieć szczególne znaczenie u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi nadkomorowymi zaburzeniami przewodzenia, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

Istnieją doniesienia o przypadkach omdlenia i napadów drgawkowych. Podczas badania pacjentów z takimi objawami należy brać pod uwagę możliwość występowania bloku serca lub długich przerw w czynności węzła zatokowego.

Choroby przewodu pokarmowego

Pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka rozwoju wrzodów trawiennych, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub otrzymujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), należy obserwować, czy nie występują objawy choroby. Badania kliniczne z zastosowaniem donepezylu nie wykazały jednak, w porównaniu z placebo, zwiększenia częstości występowania choroby wrzodowej ani krwawienia z przewodu pokarmowego.

Choroby układu moczowo-płciowego

Wprawdzie leki o działaniu cholinomimetycznym mogą powodować zaburzenia odpływu moczu z pęcherza moczowego, ale działania tego nie obserwowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem donepezylu.

Choroby neurologiczne

Napady drgawkowe: Uważa się, że leki o działaniu cholinomimetycznym mogą w pewnym stopniu powodować uogólnione napady drgawkowe. Jednak napady drgawkowe mogą być również objawem choroby Alzheimera.

Leki o działaniu cholinomimetycznym mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

Podczas stosowania donepezylu bardzo rzadko notowano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, który charakteryzuje się hipertermią, sztywnością mięśni, chwiejnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy. Doniesienia te dotyczyły w szczególności pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwpsychotyczne. Dodatkowymi objawami mogą być m.in. mioglobulinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na rozwój złośliwego zespołu neuroleptycznego lub wysoka gorączka z niewyjaśnionej przyczyny bez dodatkowych klinicznych objawów NMS, leczenie należy przerwać.

Choroby płuc

Ze względu na działanie cholinomimetyczne, inhibitory esterazy acetylocholino należy przepisywać ostrożnie pacjentom z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Należy unikać podawania donepezylu jednocześnie z innymi inhibitorami esterazy acetylocholino oraz agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Umieralność w badaniach klinicznych otępienia naczyniowego

Przeprowadzono trzy 6-miesięczne badania kliniczne z udziałem osób spełniających kryteria NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) dla prawdopodobnego lub możliwego otępienia naczyniowego (ang. VaD- vascular dementia). Kryteria NINDS-AIREN zostały utworzone w celu rozpoznania pacjentów, których otępienie jest spowodowane jedynie przyczynami naczyniowymi i wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu wskaźnik umieralności wynosił 2/198 (1,0%) u osób otrzymujących donepezylu chlorowodorek w dawce 5 mg, 5/206 (2,4%) u osób otrzymujących donepezylu chlorowodorek w dawce 10 mg i 7/199 (3,5%) w grupie placebo. W drugim badaniu wskaźnik umieralności wynosił 4/208 (1,9%) u osób otrzymujących donepezylu chlorowodorek w dawce 5 mg, 3/215 (1,4%) u osób otrzymujących donepezylu chlorowodorek w dawce 10 mg i 1/193 (0,5%) w grupie placebo. W trzecim badaniu wskaźnik umieralności wynosił 11/648 (1,7%) u osób otrzymujących donepezylu chlorowodorek w dawce 5 mg i 0/326 (0%) u osób otrzymujących placebo. Połączony wskaźnik umieralności dla trzech badań otępienia naczyniowego w grupie otrzymującej donepezylu chlorowodorek (1,7%) był liczbowo większy niż w grupie placebo (1,1%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Okazało się, że większość przypadków zgonów pacjentów przyjmujących albo donepezylu chlorowodorek, albo placebo wynikała z różnych przyczyn naczyniopochodnych, których można się było spodziewać w populacji osób w podeszłym wieku z istniejącą chorobą naczyniową. Analiza wszystkich ciężkich zdarzeń naczyniowych niezakończonych lub zakończonych zgonem nie wykazała różnic częstości ich występowania w grupie otrzymującej donepezylu chlorowodorek w porównaniu grupą placebo.

Pulowane wyniki badań choroby Alzheimera (n=4146) oraz pulowane wyniki tych badań z innymi badaniami otępienia (w tym otępienia naczyniowego) (w sumie n=6888) wykazały, że wskaźnik umieralności w grupie placebo przewyższał liczbowo wskaźnik w grupie otrzymującej donepezylu chlorowodorek.

Laktoza i glukoza

Tabletki Mensapex zawierają laktozę i skrobię kukurydzianą (źródło glukozy). Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Donepezylu chlorowodorek i (lub) żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny u ludzi. Metabolizm donepezylu chlorowodoru nie zmienia się pod wpływem jednoczesnego podawania digoksyny lub cymetydyny. Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie donepezylu biorą udział izoenzymy 3A4 i w mniejszym stopniu 2D6, należące do układu cytochromu P450. Badania interakcji leków przeprowadzone *in vitro* wykazały, że ketokonazol i chinidyna, będące inhibitorami odpowiednio CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Dlatego te oraz inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna, a także inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu u zdrowych ochotników ketokonazol zwiększał średnie stężenia donepezylu o około 30%. Leki indukujące aktywność enzymów wątroby, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol, mogą zmniejszać stężenia donepezylu. Ponieważ nie wiadomo jak znaczne jest to hamowanie lub pobudzenie enzymów wątrobowych, wymienione połączenia leków należy stosować ostrożnie. Donepezylu chlorowodorek może zakłócać działanie leków o właściwościach przeciwocholinergicznym. Istnieje również możliwość działania synergistycznego w przypadku jednoczesnego stosowania takich leków, jak sukcynylocholina, inne leki hamujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, agoniści układu cholinergicznego lub beta-adrenolityki wpływające na układ bodźcoprzewodzący serca.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Dane dotyczące stosowania donepezylu u kobiet w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale stwierdzono oznaki szkodliwego działania na rozwój okołopoporodowy (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

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

Karmienie piersią

Donepezyl jest wydzielany do mleka samic szczura. Nie wiadomo, czy donepezylu chlorowodorek jest wydzielany do mleka kobiecego i nie ma badań u kobiet karmiących piersią. Z tego względu kobiety leczone donepezylem nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Donepezyl wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ośpienie może osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów lub upośledzać możliwość obsługiwanie maszyn. Ponadto donepezyl może powodować uczucie zmęczenia, zawroty głowy i kurcze mięśni, głównie na początku leczenia i podczas zwiększania dawki. Lekarz powinien regularnie oceniać zdolność pacjentów leczonych donepezylem do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie złożonych urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są biegunka, kurcze mięśni, uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, bóle głowy i bezsenność.

Działania niepożądane zgłaszane częściej niż w pojedynczych przypadkach zostały wymienione poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów narządów i częstością występowania.

Częstość występowania została zdefiniowana następująco:

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 $< 1/1000$)

bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne		Omamy** Pobudzenie psychoruchowe** Zachowanie agresywne**			
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenie* Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Bezsenność	Napady drgawkowe*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia w obrębie jamy brzusznej	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			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bóle głowy	Zmęczenie Bóle			
Badania diagnostyczne			Nieznaczne zwiększenie stężenia izoenzymu mięśniowego kinazy kreatynowej w surowicy		

- * Podczas badania pacjentów, u których wystąpiło omdlenie lub napad drgawkowy, należy brać pod uwagę możliwość bloku serca lub długich przerw w czynności węzła zatokowego (patrz punkt 4.4).
- ** Przypadki omamów, pobudzenia psychoruchowego i zachowań agresywnych ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.
- *** W przypadku niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć odstawienie donepezylu.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana mediana śmiertelnej dawki donepezylu chlorowodoru po podaniu pojedynczej dawki doustnej u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 i 32 mg/kg mc., co odpowiada w przybliżeniu dawce 225 i 160 razy większej od zalecanej dawki maksymalnej u ludzi (10 mg na dobę).

Objawy

U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego, obejmujące zmniejszenie ruchów spontanicznych, pozycję wyprostowaną, zataczający się chód, łzawienie, drgawki kloniczne, depresję oddechową, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenia włókienkowe i zmniejszenie temperatury ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może spowodować przełom cholinergiczny, który charakteryzuje się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinotokiem, poceniem się, bradykardią, niedociśnieniem tętniczym, zahamowaniem ośrodka oddechowego, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest narastające osłabienie mięśni, które może prowadzić do zgonu, jeśli dotyczy mięśni oddechowych.

Leczenie

Podobnie jak w każdym przypadku przedawkowania, należy zastosować ogólne leczenie podtrzymujące. W razie przedawkowania donepezylu można zastosować jako odtrutkę trzeciorzędowe leki przeciwocholinergiczne, takie jak atropina. Zaleca się stopniowe zwiększanie dawki siarczanu atropiny, aż do uzyskania pożądanego efektu. Dawka początkowa powinna wynosić od 1,0 do 2,0 mg dożylnie, a następne dawki powinny być ustalane w zależności od odpowiedzi klinicznej. Opisywano nietypowe reakcje dotyczące ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca w przypadku innych cholinomimetyków po jednoczesnym podaniu czwartorzędowych leków przeciwocholinergicznych, takich jak glikopirołan. Nie wiadomo, czy donepezylu chlorowodorek i (lub) jego metabolity mogą być usunięte z ustroju metodą dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu, inhibitory acetylocholinoesterazy
Kod ATC: N06DA02

Donepezylu chlorowodorek jest swoistym i odwracalnym inhibitorem esterazy acetylocholinyl, głównej esterazy cholinowej występującej w mózgu. *In vitro* donepezylu chlorowodorek jest ponad 1000-krotnie silniejszym inhibitorem tego enzymu niż esteraza butyrylocholinyl, która występuje przeważnie poza ośrodkowym układem nerwowym.

U pacjentów z otępieniem alzheimerowskim, uczestniczących w badaniach klinicznych, podawanie donepezylu chlorowodoru w pojedynczych dawkach 5 mg lub 10 mg powodowało w stanie stacjonarnym zahamowanie aktywności esterazy acetylocholinyl (mierzonej w błonie komórkowej erytrocytów) odpowiednio o 63,6% i 77,3%. Wykazano, że hamowanie aktywności esterazy acetylocholinyl (AChE) w krwinkach czerwonych przez donepezylu chlorowodorek koreluje ze zmianami w skali ADAS-cog (czuła skala oceniająca wybrane aspekty czynności poznawczych). Nie badano możliwości wpływania donepezylu chlorowodoru na podłoże neuropatologiczne choroby, dlatego donepezylu nie można uznać za lek wpływający na przebieg choroby.

Skuteczność leczenia donepezylem oświecenia w przebiegu choroby Alzheimera była oceniana w czterech badaniach kontrolowanych placebo: 2 badaniach 6-miesięcznych i 2 badaniach rocznych. W badaniu klinicznym trwającym 6 miesięcy analizę wyników przeprowadzono po zakończeniu leczenia donepezylem. Zastosowano łącznie trzy kryteria skuteczności: wynik w skali ADAS-cog (pomiar sprawności poznawczej), wynik w skali Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (pomiar ogólnego funkcjonowania) oraz wynik w podskali Activities of Daily Living of the Clinical Dementia Rating Scale (pomiar umiejętności życia w społeczeństwie, funkcjonowania w domu, zainteresowań/hobby i dbania o siebie).

Pacjenci spełniający wymienione poniżej kryteria zostali uznani za reagujących pozytywnie na leczenie.

Odpowiedź =

Poprawa w skali ADAS-cog o co najmniej 4 punkty

Brak pogorszenia w skali CIBIC

Brak pogorszenia w podskali Activities of Daily Living of the Clinical Dementia Rating Scale

	% odpowiedzi	
	Populacja wg zamiaru leczenia (intent to treat) n = 365	Populacja oceniana n = 352
Grupa otrzymująca placebo	10%	10%
Grupa otrzymująca 5 mg donepezylu chlorowodoru	18%*	18%*
Grupa otrzymująca 10 mg donepezylu chlorowodoru	21%*	22%*

* p <0,05

** p <0,01

Donepezyl powodował zależne od dawki, statystycznie istotne zwiększenie odsetka pacjentów, u których uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje się w ciągu około 3 do 4 godzin po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu i pole pod krzywą zależności stężenia od czasu zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, dlatego wielokrotne podawanie pojedynczych dawek dobowych powoduje stopniowe zbliżanie się do stanu stacjonarnego. Przybliżony stan stacjonarny uzyskuje się w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenie donepezylu chlorowodoru w osoczu i związana z nim aktywność farmakodynamiczna leku wykazują nieznaczną zmienność w ciągu doby.

Pokarm nie wpływa na proces wchłaniania donepezylu chlorowodoru.

Dystrybucja

Donepezylu chlorowodorek jest w około 95% związany z białkami osocza. Nie jest znany stopień wiązania z białkami czynnego metabolitu, 6-O-demetyldonepezylu. Nie zbadano ostatecznie dystrybucji donepezylu chlorowodoru w różnych tkankach ustroju. Jednak w badaniu bilansu masy, przeprowadzonym u zdrowych ochotników, po 240 godzinach od podania pojedynczej dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego radioizotopem ^{14}C , około 28% znacznika nie zostało wykryte. Sugeruje to, że donepezylu chlorowodorek i (lub) jego metabolity mogą utrzymywać się w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/Wydalanie

Donepezylu chlorowodorek jest wydalany w moczu zarówno w postaci niezmienionej, jak i w postaci licznych metabolitów wytworzonych z udziałem enzymów układu cytochromu P450. Nie wszystkie z tych metabolitów zostały zidentyfikowane. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg donepezylu

chlorowodoru znakowanego radioizotopem ^{14}C radioaktywność osocza, wyrażona jako odsetek zastosowanej dawki, wiązała się głównie z obecnością donepezylu chlorowodoru w postaci niezmienionej (30%), 6-O-demetylodonepezylu (11%; jest to jedyny metabolit wykazujący aktywność zbliżoną do aktywności donepezylu chlorowodoru), tlenku cis-N-donepezylu (9%), 5-O-demetylodonepezylu (7%) i 5-O-demetylodonepezium sprzężonego z kwasem glukuronowym (3%). Około 57% całkowitej dawki radioaktywności wykrywano w moczu (17% jako donepezyl w postaci niezmienionej), a 14,5% w kale, co sugeruje, że główną drogą eliminacji leku jest metabolizm i wydalanie z moczem. Brak danych sugerujących występowanie krążenia wątrobowo-jelitowego donepezylu chlorowodoru i (lub) któregośkolwiek z jego metabolitów.

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

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia donepezylu chlorowodoru w osoczu. Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetyki donepezylu u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z otępieniem alzheimerowskim lub otępieniem naczyniopochodnym. Jednak średnie stężenia leku w osoczu u pacjentów odpowiadały wartościom stwierdzanym u młodych, zdrowych ochotników.

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby stwierdzano zwiększone stężenia 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

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że oprócz zamierzonych efektów farmakologicznych związanych z pobudzeniem cholinergicznym, związek ten wywołuje niewiele innych działań (patrz punkt 4.9). Donepezyl nie ma działania mutagennego w testach mutacji w hodowli komórek bakteryjnych i komórek ssaków. W warunkach *in vitro* obserwowano niektóre efekty klastogenne, które występowały przy stężeniach jawnie toksycznych dla komórek i ponad 3000 razy większych od stężeń w osoczu w stanie stacjonarnym. W modelu *in vivo* (test mikrojąderekowy u myszy) nie zaobserwowano efektów klastogennych ani innych działań genotoksycznych. Nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego w długoterminowych badaniach u szczurów i myszy.

Donepezylu chlorowodorek nie wpływał na płodność u szczurów i nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików. Odnotowano jednak nieznaczny wpływ na liczbę martwych urodzeń i przeżycie potomstwa we wczesnym okresie po podaniu ciężarnym samicom dawki 50-krotnie większej od dawki stosowanej u ludzi (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Lecytyna sojowa

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6 miesięcy po pierwszym otwarciu butelki z HDPE.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium

Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1 lub 120 tabletek powlekanych.

Butelki z HDPE z zakrętką z PP lub HDPE.

Wielkość opakowań: 100 lub 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15416

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

2009.04.08

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO