

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donepezil Bluefish, 5 mg, tabletki powlekane  
Donepezil Bluefish, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

#### 5 mg

Każda tabletki powlekana zawiera donepezylu chlorowodorek jednowodny, odpowiadający 5 mg donepezylu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 98,00 mg.

#### 10 mg

Każda tabletki powlekana zawiera donepezylu chlorowodorek jednowodny, odpowiadający 10 mg donepezylu chlorowodoru.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 196,00 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

5 mg: Białe do białawych, okrągłe tabletki powlekane o ukośnie ściętych brzegach, obustronnie wypukłe, z napisem „5” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

10 mg: Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane z napisem „10” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Donepezil Bluefish jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnej do umiarkowanie ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg/dobę (dawkowanie raz na dobę). Donepezil Bluefish należy przyjmować doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek. Dawkę 5 mg/dobę należy utrzymywać przez okres co najmniej jednego miesiąca, co pozwala na ocenę pierwszych oznak klinicznej odpowiedzi na leczenie oraz na uzyskanie ustalonego stężenia chlorowodoru donepezylu. Po klinicznej ocenie miesięcznego leczenia dawką 5 mg/dobę, możliwe jest zwiększenie dawki produktu Donepezil Bluefish do 10 mg/dobę (dawkowanie raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. W badaniach klinicznych nie stosowano dawek większych, niż 10 mg/dobę.

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w przebiegu choroby Alzheimera. Rozpoznanie powinno być przeprowadzone zgodnie z uznanymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem można rozpocząć tylko wtedy, gdy możliwa jest regularna kontrola przyjmowania leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo istnieje korzyść terapeutyczna dla pacjenta. Dlatego należy regularnie oceniać korzyści kliniczne ze stosowania donepezylu. Gdy brak oznak działania terapeutycznego, należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na donepezyl.

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe cofanie się korzystnych efektów działania produktu Donepezil Bluefish.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby:

Podobny schemat dawkowania leku można stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdyż ten stan nie wpływa na klirens chlorowodoru donepezylu.

Z uwagi na możliwość zwiększonej ekspozycji na działanie produktu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki należy przeprowadzać w zależności od indywidualnej tolerancji. Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

#### Dzieci i młodzież

Donepezil Bluefish nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Donepezil Bluefish jest przeciwwskazany u pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na donepezylu chlorowodorek, pochodne piperidyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Donepezil Bluefish u pacjentów z ciężką postacią otępienia w chorobie Alzheimera, z innymi rodzajami otępienia lub z innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. związanymi z procesami starzenia się).

- 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. Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobiniurię (rabdomioliza) oraz ostrą niewydolność nerek.
- Zgłaszano rzadkie przypadki ZZN związanego z przyjmowaniem donepezylu, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwpsychotyczne.
- 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.

*Znieczulenie:* Donepezil Bluefish, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać działanie produktów zwiotczających mięśnie z grupy sukcynylocholin, stosowanych do znieczulenia ogólnego.

*Choroby układu krążenia:* ze względu na swoje działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą mieć działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. powodować bradykardię). Może być to

szczególnie istotne w przypadku pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, na przykład z blokiem zatokowo-przedsionkowym lub przedsionkowo-komorowym.

Zgłaszano przypadki omdleń i napadów drgawek. Przy badaniu takich pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku sercowego lub długich zahamowań zatokowych.

*Choroby układu pokarmowego:* u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem owrzodzeń, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), należy monitorować występujące objawy. W badaniach klinicznych donepezylu chlorowodorku, w porównaniu do placebo, nie stwierdzono jednak zwiększenia częstości występowania choroby wrzodowej lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

*Choroby układu moczowo-płciowego:* chociaż cholinomimetyki mogą powodować utrudnienie odpływu moczu z pęcherza moczowego, w badaniach klinicznych donepezylu nie zaobserwowano takiego działania.

*Choroby układu nerwowego:* drgawki: uważa się, że cholinomimetyki mogą mieć właściwości wywoływania uogólnionych napadów drgawkowych. Drgawki mogą być również objawem choroby Alzheimera. Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

*Choroby płuc:* z uwagi na działanie cholinomimetyczne inhibitorów cholinesterazy należy zachować ostrożność podczas ich stosowaniu u pacjentów z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie. Należy unikać równoczesnego podawania produktu Donepezil Bluefish z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

*Ciężka niewydolność wątroby:* Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

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

Umieralność w badaniach klinicznych nad otępieniem naczyniowym:

Przeprowadzono trzy badania kliniczne, trwające 6 miesięcy, z udziałem osób spełniających kryteria NINDS-AIREN, dotyczące prawdopodobnego lub możliwego występowania otępienia naczyniowego (ON). Kryteria NINDS-AIREN zostały opracowane w celu identyfikacji pacjentów, których otępienie ma wyłącznie podłoże naczyniowe oraz wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu wskaźnik śmiertelności wyniósł 2/198 (1,0%) dla chlorowodorku donepezylu 5 mg, 5/206 (2,4%) dla chlorowodorku donepezylu 10 mg i 7/199 (3,5%) dla placebo. W drugim badaniu wskaźniki śmiertelności wynosiły 4/208 (1,9%) dla chlorowodorku donepezylu 5 mg, 3/215 (1,4%) dla chlorowodorku donepezylu 10 mg i 1/193 (0,5%) dla placebo. W trzecim badaniu wskaźniki śmiertelności wyniosły 11/648 (1,7%) dla chlorowodorku donepezylu 5 mg i 0/326 (0%) dla placebo. Średni wskaźnik śmiertelności dla wszystkich trzech badań ON w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu (1,7%) był liczbowo wyższy niż w grupie przyjmującej placebo (1,1%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Większość zgonów pacjentów przyjmujących zarówno chlorowodorek donepezylu, jak i placebo, spowodowana była przyczynami o charakterze naczyniowym, spodziewanymi w tej populacji pacjentów w podeszłym wieku z chorobą naczyniową. Analiza wszystkich ciężkich zdarzeń naczyniowych zakończonych, lub nie, zgonem, nie wykazała różnicy w częstości występowania tych zdarzeń w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Zbiorcze wyniki badań nad chorobą Alzheimera (n=4146) oraz badań nad chorobą Alzheimera i innych badań nad otępieniem, w tym badań nad otępieniem naczyniowym (sumarycznie n=6888), wskazują, że wskaźnik

śmiertelności w grupach placebo liczbowo przewyższał wskaźnik w grupach przyjmujących chlorowodorek donepezylu.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Chlorowodorek donepezylu i żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny u ludzi. Jednoczesne podawanie digoksyny lub cymetydyny z chlorowodorkiem donepezylu nie ma wpływu na jego metabolizm. Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie donepezylu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450-3A4 oraz, w mniejszym stopniu, 2D6. W badaniach interakcji pomiędzy lekami przeprowadzonych *in vitro* wykazano, że ketokonazol i chinidyna, będące inhibitorami odpowiednio CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Dlatego te i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu prowadzonym z udziałem zdrowych ochotników ketokonazol zwiększał średnie stężenie donepezylu o około 30%. Induktory enzymów, jak np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina czy alkohol, mogą zmniejszać stężenie donepezylu. Ponieważ nie jest znany stopień działania hamującego lub indukującego, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych leków z donepezylem. Chlorowodorek donepezylu może wchodzić w interakcje z lekami o działaniu antycholinergicznym. Możliwe jest też działanie synergiczne przy jednoczesnym stosowaniu takich leków, jak sukcyntylocholina, inne środki blokujące połączenia nerwowo-mięśniowe lub inne leki o działaniu antycholinergicznym lub leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mające wpływ na przewodzenie pobudzeń w sercu.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

Ciąża:

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w ciąży.

Badania u zwierząt nie wykazały działania teratogennego, natomiast stwierdzono szkodliwy wpływ na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie należy stosować produktu Donepezyl Bluefish w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne

Laktacja:

Donepezyl przenika do mleka u szczurów. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany do mleka u ludzi i nie ma badań dotyczących stosowania u kobiet w okresie laktacji. Dlatego kobiety przyjmujące donepezyl 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.

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej występujące działania niepożądane to: biegunka, kurcze mięśni, uczucie zmęczenia, nudności, wymioty i bezsenność.

Działania niepożądane zgłaszane częściej niż w pojedynczych przypadkach wymieniono poniżej uszeregowane wg klasyfikacji układów i narządów oraz wg częstości występowania. Częstość

występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznane (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>            | <b>Bardzo często</b> | <b>Często</b>                                     | <b>Niezbyt często</b>   | <b>Rzadko</b>  |
|---|----------------------|---|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                |                      | Przeziębienie                                     |   |  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania               |                      | Jadłowstręt                                       |   |  |
| Zaburzenia psychiczne                             |                      | Omamy**<br>Pobudzenie**<br>Agresywne zachowanie** |   |  |
| Zaburzenia układu nerwowego                       |                      | Omdlenie*<br>Zawroty głowy<br>Bezsensowność       | Drgawki*  | Objawy pozapiramidowe<br>Złośliwy zespół neuroleptyczny    |
| Zaburzenia serca                                  |                      |   | Bradykardia   | Blok zatokowo-przedsionkowy<br>Blok przedsionkowo-komorowy |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Biegunka<br>Nudności | Wymioty<br>Zaburzenia brzuszne                    | Krwawienie z przewodu pokarmowego<br>Wrzody żołądka i dwunastnicy |  |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              |                      |   |   | Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |                      | Wysypka<br>Świąd                                  |   |  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                      | Kurcze mięśni                                     |   |  |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                      | Nietrzymanie moczu                                |   |  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Ból głowy            | Zmęczenie<br>Ból                                  |   |  |
| Badania diagnostyczne                             |                      |   | Nieznaczne zwiększenie stężenia kinazy                            |  |

|                  |  |         |                           |  |
|------------------|--|---------|---------------------------|--|
|                  |  |         | kreatynowej<br>w surowicy |  |
| Urazy i zatrucia |  | Wypadki |                           |  |

\* Przy badaniu pacjentów w związku z wystąpieniem omdlenia lub napadu drgawek należy wziąć pod uwagę możliwość bloku sercowego lub długich zahamowań zatokowych (patrz punkt 4.4).

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

\*\*\* W przypadkach niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć przerwanie stosowania produktu Donepezil Bluefish.

#### 4.9 Przedawkowanie

Szacunkowa średnia dawka śmiertelna chlorowodoru donepezylu po podaniu pojedynczej dawki doustnej u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 i 32 mg/kg, czyli w przybliżeniu odpowiednio 225 i 160 razy więcej, niż najwyższa zalecana u ludzi dawka 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego, obejmujące zmniejszenie ruchów samoistnych, pozycję leżącą twarzą w dół, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, depresję oddechową, ślinotok, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni i obniżoną temperaturę powierzchni ciała.

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

Jak w każdym przypadku przedawkowania, należy podjąć ogólne leczenie objawowe, podtrzymujące czynności życiowe. W przypadkach przedawkowania produktu Donepezil Bluefish można zastosować jako antidotum trzeciorzędowe leki przeciwocholinergiczne, jak np. atropinę. Zaleca się podawanie dożylnie siarczanu atropiny w stopniowo zwiększanych dawkach: dawka początkowa 1,0 do 2,0 mg *iv* oraz następne dawki w zależności od stanu pacjenta.

Opisywano atypowe reakcje w postaci zmiany ciśnienia krwi i częstości pracy serca po stosowaniu innych środków cholinomimetycznych, podawanych jednocześnie z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, jak np. glikopirolanem. Nie wiadomo, czy możliwe jest usunięcie z organizmu chlorowodoru donepezylu i(lub) jego metabolitów poprzez zastosowanie dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw otępieniu, inhibitory acetylocholinesterazy.

Kod ATC: N06DA02

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

## Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera, podawanie pojedynczych dawek dobowych produktu Donepezil Bluefish, wynoszących 5 mg lub 10 mg powodowało w stanie stacjonarnym zahamowanie aktywności acetylocholinesterazy (mierzonej w błonach erytrocytów) o 63,6% oraz o 77,3%, jeśli pomiaru dokonywano po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie aktywności acetylocholinesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez chlorowodorek donepezylu koreluje ze zmianami wyników w skali ADAS-cog - czulej skali badającej wybrane przejawy zdolności poznawczych. Nie badano wpływu chlorowodoru donepezylu na przebieg podstawowej choroby neurologicznej. Nie można więc uważać, że produkt Donepezil Bluefish ma jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

Skuteczność leczenia produktem Donepezil Bluefish badano w czterech kontrolowanych badaniach z zastosowaniem placebo: w 2 badaniach trwających 6 miesięcy oraz w 2 badaniach trwających 1 rok.

W badaniach trwających 6 miesięcy skuteczność donepezylu oceniano na koniec leczenia przy użyciu trzech kryteriów: skali ADAS-cog (ocena czynności poznawczych, ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale), CIBIC-Plus (ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza z uwzględnieniem oceny opiekuna, ang. Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) oraz ADL/CDR, ang. Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (Podskala Codziennych Czynności z Klinicznej Skali Oceny Otępienia).

Do grupy pacjentów odpowiadających na leczenie zaliczano chorych wykazujących:

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

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

\* p<0,05

\*\* p<0,01

Chlorowodorek donepezylu powodował proporcjonalne do dawki statystycznie istotne zwiększenie odsetka pacjentów, u których stwierdzano pozytywną odpowiedź kliniczną.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### ***Wchłanianie:***

Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po około 3-4 godzinach po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu i pole powierzchni pod krzywą wzrastają proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania w osoczu wynosi około 70 godzin, wskutek czego podawanie wielokrotnych dawek raz na dobę powoduje stopniowe zbliżanie się do stanu stacjonarnego. Stan bliski stanowi stacjonarnemu jest osiągany w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenie chlorowodoru

donepezylu w osoczu i związana z nim aktywność farmakodynamiczna wykazują niewielką zmienność dobową.

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

#### **Dystrybucja:**

Chlorowodorek donepezylu w około 95% wiąże się z białkami osocza ludzkiego. Nieznany jest stopień związania z białkami osocza aktywnego metabolitu, 6-O-desmetyldonepezylu. Nie przeprowadzono rozstrzygających badań dotyczących dystrybucji chlorowodoru donepezylu w różnych tkankach, jednak w badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej 240 godzin po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego izotopem węgla  $^{14}\text{C}$  nie odzyskano około 28% znakowanego węgla. Wyniki te sugerują, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez okres dłuższy niż 10 dni.

#### **Metabolizm/wydalanie:**

Chlorowodorek donepezylu jest zarówno wydalany w niezmienionej postaci z moczem, jak również metabolizowany przez układ cytochromu P450 do licznych metabolitów, z których nie wszystkie zidentyfikowano. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego izotopem węgla  $^{14}\text{C}$  radioaktywność osocza, wyrażana w procentach podanej dawki, była obecna głównie w postaci niezmienionego chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-desmetyldonepezylu (11% - jedyny metabolit o aktywności podobnej do chlorowodoru donepezylu), cis-N-tlenku donepezylu (9%), 5-O-desmetyldonepezylu (7%) i 5-O-desmetyldonepezylu sprzężonego z kwasem glukuronowym (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności odzyskiwano z moczu (17% w postaci niezmienionego donepezylu), a 14,5% z kału, co sugeruje, że biotransformacja i wydalanie z moczem są głównymi drogami wydalania leku. Brak danych wskazujących na obieg chlorowodoru donepezylu i (lub) jego metabolitów w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

Okres półtrwania donepezylu w osoczu wynosi około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają istotnego klinicznie wpływu na stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu. Farmakokinetyka donepezylu nie była badana u zdrowych osób w wieku podeszłym ani u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego lub otępieniem naczyniowym. Średnie stężenie w osoczu u tych pacjentów było jednak zbliżone do stężeń u młodych, zdrowych ochotników.

Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby charakteryzowali się podwyższonym stężeniem stanu stacjonarnego chlorowodoru donepezylu; AUC średnio o 48%, a  $C_{\text{max}}$  średnio o 39% (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Chlorowodorek donepezylu nie wpływał na płodność szczurów i nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików, jednak podawany ciężarnym szczurom w dawce 50-krotnie przewyższającej dawkę stosowaną u ludzi wpływa nieznacznie na liczbę martwych płodów i przeżycie we wczesnym okresie po urodzeniu (patrz punkt 4.6).



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki:**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona  
Magnezu stearynian

#### **5 mg**

#### **Otoczka Opadry OY-38951 white:**

Hypromeloza 6cp  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400  
Talk

#### **10 mg**

#### **Otoczka Opadry 03B32654 yellow:**

Hypromeloza 6cp  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400  
Talk  
Żelaza tlenek, żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/Aluminium lub butelki HDPE z polipropylenową nakrętką i zabezpieczającym wieczkiem.

Wielkości opakowań:

Butelki HDPE: 100 tabletek.

Blistry PVC/Aluminium:

5 mg : 7, 28, 56, 98, 119, 120 tabletek.

10 mg : 28, 56, 98, 119, 120 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**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
Torsgatan 11  
111 23 Stockholm  
Szwecja

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

5 mg: Pozwolenie nr: 17475  
10 mg: Pozwolenie nr: 17476

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

16.11.2010

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

12.12.2012