

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 5 mg lub 10 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
każda tabletkę 5 mg zawiera 25 mg laktozy jednowodnej,
każda tabletkę 10 mg zawiera 50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Donepezil Polfarmex, 5 mg
Tabletkę są żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, niedzielone.

Donepezil Polfarmex, 10 mg
Tabletkę są białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, niedzielone.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę (podawana raz na dobę). Tabletkę należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed snem. Podawanie dawki 5 mg na dobę należy kontynuować przez co najmniej jeden miesiąc, co pozwoli na kliniczną ocenę skuteczności leczenia i osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia chlorowodoru donepezylu. Po ocenie klinicznej leczenia przez miesiąc dawkę 5 mg na dobę, dawkę leku można zwiększyć do 10 mg na dobę (podawaną raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki powyżej 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycją na lek u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki powinno odbywać się zgodnie z indywidualną tolerancją pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci

Produkt Donepezil Polfarmex nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

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

Produkt Donepezil Polfarmex jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Choroby sercowo-naczyniowe: Z uwagi na działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia).

Powyższe działanie może być szczególnie istotne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

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

Choroby przewodu pokarmowego: Pacjenci o zwiększonym ryzyku rozwoju wrzodów trawiennych, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani w kierunku objawów choroby wrzodowej. Badania kliniczne z produktem Donepezil Polfarmex nie wykazały jednak zwiększenia, w porównaniu z placebo, częstości zapadania na chorobę wrzodową przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

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

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

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

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

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

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

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

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek donepezylu i (lub) żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny i digoksyny u ludzi. Jednoczesne stosowanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm chlorowodoru donepezylu. Badania *in vitro* wykazały, że izoenzymy 3A4 cytochromu P450 oraz w mniejszym stopniu izoenzymy 2D6 biorą udział w metabolizmie donepezylu. Badania *in vitro* wykazały, że ketokonazol oraz chinidyna, hamujące odpowiednio izoenzymy CYP3A4 oraz 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Zatem powyższe oraz pozostałe inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu u zdrowych ochotników, ketokonazol zwiększał średnie stężenia donepezylu o około 30%. Leki pobudzające obydwie izoenzymy, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina oraz alkohol zmniejszają stężenie donepezylu. Ponieważ stopień działania hamującego oraz pobudzającego nie jest znany, należy zachować ostrożność w razie podawania leków w takich skojarzeniach. Chlorowodorek donepezylu może zaburzać działanie leków o działaniu antycholinergicznym. Może wystąpić synergizm działania w wypadku jednoczesnego stosowania sukcynylocholinylu, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub agonistów cholinergicznycy, lub leków beta-adrenolitycznych wpływających na układ przewodzący serca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża: Badania teratologiczne, prowadzone na ciężarnych szczurach otrzymujących dawki około 80-krotnie większe niż dawki podawane ludziom oraz na królikach otrzymujących dawki 50-krotnie większe niż dawki dla ludzi, nie wykazały działania teratogennego. Jednakże w badaniu, w którym ciężarnym szczurom podawano dawki 50-krotnie większe niż dawki stosowane u ludzi od 17. dnia ciąży do 20. dnia po porodzie, obserwowano niewielkie zwiększenie częstości urodzeń martwych płodów i niewielkie zmniejszenie przeżywalności młodych do 4. dnia po porodzie. Podobnego działania nie obserwowano po mniejszej badanej dawce, około 15-krotnie większej niż dawki dla ludzi. Stosowanie produktu Donepezil Polfarmex podczas ciąży jest przeciwwskazane. Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na

donepezyl w ciąży.

Karmienie piersią: Donepezyl jest wydzielany do mleka u szczurów. Brak danych dotyczących wydzielania chlorowodoru donepezylu do ludzkiego mleka, nie prowadzono również badań z udziałem karmiących kobiet. Kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Donepezyl wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Otępienie w chorobie Alzheimera może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Ponadto donepezyl może powodować uczucie zmęczenia, zawroty głowy oraz kurcze mięśni, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Możliwość dalszego prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjentów z chorobą Alzheimera przyjmujących donepezyl powinna być rutynowo oceniana przez lekarza prowadzącego.

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Bardzo rzadkie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Przeziębienie			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja			
Zaburzenia psychiczne	Halucynacje** Pobudzenie** Agresywne zachowanie**			
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 Wymioty Nudności Zaburzenia żołądkowe	Krwotok żołądkowo-jelitowy Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy		
Zaburzenia wątroby i dróg			Zaburzenia czynności	

żółciowych			wątroby, w tym zapalenie wątroby***	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Świąd			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni			Rabdomioliza** **
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nietrzymanie moczu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy Zmęczenie Bóle			
Badania diagnostyczne		Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej we krwi		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Wypadki			

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

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

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

****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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana średnia dawka śmiertelna chlorowodorku donepezylu po jednokrotnym podaniu doustnym u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 mg/kg i 32 mg/kg masy ciała lub około 225- i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego, obejmujące zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, zapaść oddechową, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni oraz obniżoną temperaturę ciała. Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przelomu cholinergicznego objawiającego się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem, bradykardią, niedociśnieniem, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest również postępujące osłabienie mięśni, mogące prowadzić do śmierci w przypadku osłabienia mięśni oddechowych. Podobnie jak w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć leczenie podtrzymujące. Jako antidotum na przedawkowanie produktu Donepezil

Polfarmex można podać leki antycholinergiczne - aminy trzeciorzędowe, takie jak atropina. Zaleca się stopniowe dożylnie podawanie siarczanu atropiny aż do osiągnięcia oczekiwanego efektu klinicznego: dawka początkowa 1,0 do 2,0 mg dożylnie oraz kolejne dawki w zależności od reakcji klinicznej. Obserwowano atypowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości pracy serca w przypadku podawania innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirolan. Możliwość usuwania donepezylu i (lub) jego metabolitów przez dializę (hemodializę, dializę otrzewnową lub hemofiltrację) nie została zbadana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu; antycholinesteraza.

Kod ATC: N06DA02.

Chlorowodorek donepezylu jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu rozkładającego acetylocholiny w mózgu. *In vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000-krotnie silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Alzheimera, podawanie raz dziennie dawek dobowych wynoszących 5 mg lub 10 mg produktu Donepezil Polfarmex prowadziło do hamowania acetylocholinesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6% oraz 77,3% zmierzonego po podaniu. Wykazano, że hamowanie acetylocholinesterazy (AChE) w czerwonych krwinkach przez chlorowodorek donepezylu jest skorelowane ze zmianami w czulej skali ADAS-Cog mierzącej wybrane elementy aktywności poznawczej. Wpływ chlorowodoru donepezylu na zmianę przebiegu podłoża neuropatologicznego nie był badany. Nie można zatem przypisywać produktowi Donepezil Polfarmex żadnego wpływu na rozwój choroby.

Skuteczność leczenia lekiem Donepezil Polfarmex była badana w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających po 6 miesięcy oraz 2 badaniach trwających rok.

W sześciomiesięcznym badaniu klinicznym na koniec leczenia donepezylem przeprowadzono badanie z zastosowaniem trzech metod oceny skuteczności: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawcze), skali CIBIC - Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (Skala wrażenia zmiany oparta na klinicznym wywiadzie uwzględniająca ocenę opiekuna – służy do oceny ogólnego funkcjonowania) oraz Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (Podskala Codziennych Czynności Klinicznej Skali Oceny Otępienia – mierząca zdolność funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym oraz oceniająca zainteresowania i możliwość samodzielnego funkcjonowania).

Pacjenci spełniający poniższe kryteria byli zaliczani do grupy pacjentów odpowiadających na leczenie:

Pacjenci odpowiadający na leczenie = Poprawa o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog

Brak pogorszenia w skali CIBIC

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

	% pacjentów odpowiadających na leczenie	
	Populacja wg zamiaru leczenia	Populacja poddana ocenie
	n=365	n=352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa Donepezil Polfarmex 5 mg	18%*	18%*
Grupa Donepezil Polfarmex 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezyl Polfarmex w sposób statystycznie istotny i zależny od dawki zwiększa odsetek pacjentów zaliczonych do grupy odpowiadającej na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Maksymalne stężenia leku w osoczu obserwowano w ciągu 3-4 godzin po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu oraz pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, tym samym wielokrotne podanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu około 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu i związane z tym właściwości farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Jedzenie nie wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

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

Metabolizm/Wydalenie: Chlorowodorek donepezylu jest wydalany zarówno w postaci niezmienionej z moczem, jak i metabolizowany przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego ^{14}C , poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w postaci niezmienionej jako chlorowodorek donepezylu (30%), 6-O-demetyldonepezyl (11% - jedyny metabolit o działaniu podobnym do chlorowodoru donepezylu), N-tlenek cis donepezylu (9%), 5-O-demetyldonepezyl (7%) oraz glukuronid 5-O-demetyldonepezylu (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności stwierdzono w moczu (17% jako donepezyl w postaci niezmienionej) oraz 14,5% w kale, co wskazuje na biotransformację i wydalanie z moczem jako główne drogi eliminacji. Brak danych wskazujących na krążenie jelitowo-wątrobowe chlorowodoru donepezylu i (lub) któregośkolwiek z jego metabolitów. Stężenia donepezylu w osoczu zmniejszają się wraz z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

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

Stężenia donepezylu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby były zwiększone; średnie wartości AUC były większe o 48% i średnie wartości C_{max} o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że substancja wywiera niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne spójne z jej działaniem pobudzającym układ cholinergiczny (patrz punkt 4.9). W badaniach mutacji komórek bakterii i ssaków donepezyl nie wykazywał właściwości mutagennych. W badaniach *in vitro* obserwowano działania klastogenne w przypadku stężeń powodujących toksyczność oraz ponad 3000-krotnie większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy

nie obserwowano żadnych działań klastogennych ani genotoksycznych. W długoterminowych badaniach karcynogenności nie stwierdzono działania onkogenego u szczurów ani myszy.

Chlorowodorek donepezylu nie wpływał na płodność u szczurów, nie wykazywał działania teratogenego u szczurów oraz królików, jednak podawany ciężarnym szczurom w dawkach 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi wykazywał niewielki wpływ na częstość występowania porodów martwych płodów oraz wczesną przeżywalność młodych (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Donepezil Polfarmex, 5 mg

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Otoczka:
Żółcień chinolinowa (E104), lak
Opadry HP White 85F18422:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol 4000

Donepezil Polfarmex, 10 mg

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza
Magnezu stearynian
Otoczka:
Opadry HP White 85F18422:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Makrogol 4000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy o pojemności 30 ml, z zakrętką polipropylenową z odrywanym pierścieniem gwarancyjnym zawierającą pojemnik z polietylenu ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Jeden pojemnik zawiera 28 tabletek powlekanych.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

29.07.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.03.2016 r.

Polfarmex S.A.
99-300 Kutno, ul. Józefów 9
tel. 24 357 44 44, fax 24 357 45 45
NIP 775-000-17-11