

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 117,70 mg; aspartam (E951) 4,50 mg; maltodekstryna 2,03 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Tabletki okrągłe (10,6 mm), obustronnie płaskie, barwy jasnobieżowej, o powierzchni gładkiej, bez plam i wykruszeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cogiton ODT stosuje się w objawowym leczeniu łagodnej i średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa chlorowodoru donepezylu wynosi 5 mg/dobę (podawana raz na dobę).

Cogiton ODT, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej nie są odpowiednie do rozpoczęcia leczenia, ponieważ tabletek nie można dzielić.
W celu rozpoczęcia leczenia należy sięgnąć po inne tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawierające 5 mg donepezylu.

Podawanie dawki 5 mg jeden raz na dobę należy kontynuować przez co najmniej jeden miesiąc, co pozwoli na ocenę wczesnej skuteczności klinicznej leczenia i osiągnięcie stanu stacjonarnego chlorowodoru donepezylu.

Po ocenie klinicznej efektów miesięcznej terapii dawką 5 mg jeden raz na dobę, dawkę chlorowodoru donepezylu można zwiększyć do dawki Cogiton ODT, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (stosowanej jeden raz na dobę).

Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg.

Dawki powyżej 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

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 regularna kontrola przyjmowania leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować tak długo, dopóki utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie produktu. Należy regularnie przeprowadzać ocenę korzyści terapeutycznych ze stosowania donepezylu. W przypadku ustania korzystnego działania, należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie jest możliwe przewidzenie indywidualnej wrażliwości pacjenta na terapię donepezylem.

Po odstawieniu leczenia obserwuje się stopniowe zmniejszanie się korzystnych skutków leczenia donepezylem.

Dzieci i młodzież

Produkt Cogiton OTD jest przeciwwskazany u dzieci (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby

Niewydolność nerek nie wpływa na klirens chlorowodoru donepezylu. Dlatego też u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować podobny schemat dawkowania, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Ze względu na możliwą zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2), dawkę należy zwiększać zgodnie z indywidualną tolerancją pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Sposób podawania

Tabletki Cogiton ODT należy przyjmować doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed snem. Tabletkę należy umieścić na języku i poczekać, aż ulegnie rozpadowi, a następnie połknąć, popijając wodą lub bez popijania – według indywidualnej preferencji pacjenta.

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej nie powinna być dzielona.

Czas stosowania

O czasie leczenia decyduje lekarz prowadzący, który powinien dokonywać okresowego przeglądu stanu klinicznego pacjenta i oceny nasilenia objawów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną (chlorowodorek donepezylu), pochodne piperydiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nie stosować u dzieci.
- Ciąża i okres laktacji.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu Cogiton ODT 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 sukcyńlocholinoły podczas znieczulenia.

Choroby sercowo-naczyniowe:

Z uwagi na działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wago-toniczne 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 przyjmujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani w kierunku objawów choroby wrzodowej. Badania kliniczne z donepezylem nie wykazały jednak zwiększenia, w porównaniu z placebo, częstości zapadania na chorobę wrzodową przewodu pokarmowego lub krwawień z przewodu pokarmowego.

Choroby układu moczowo płciowego:

Mimo że w badaniach klinicznych z donepezylem nie obserwowano tego działania, cholinomimetyki mogą powodować niedrożność ujścia pęcherza moczowego.

Choroby neurologiczne:

Napady drgawkowe: uważa się, że cholinomimetyki mogą wywoływać uogólnione drgawki, choć występowanie napadów drgawkowych bywa również objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

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

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ZZN podczas stosowania donepezylu, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwpsychotyczne.

Złośliwy zespół neuroleptyczny może być stanem zagrożenia życia, którego objawami są: bardzo wysoka gorączka (hipertermia), sztywność mięśni, niestabilność autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia świadomości i zwiększenie aktywności fosfokinazy keratynowej w surowicy. Ponadto mogą wystąpić: mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie bez innych klinicznych objawów ZZN, należy odstawić donepezyl.

Choroby płuc:

Z uwagi na działanie cholinomimetyczne należy zachować ostrożność przepisując inhibitory cholinesterazy pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Należy unikać podawania donepezylu jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby:

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

Śmiertelność w badaniach klinicznych dotyczących otępienia naczyniowego:

Przeprowadzono trzy 6-miesięczne badania kliniczne u chorych spełniających kryteria NINDS-AIREN w kierunku prawdopodobnego lub możliwego otępienia naczyniowego. Kryteria NINDS-AIREN pozwalają wyróżnić pacjentów, u których otępienie wywołane jest przyczynami wyłącznie naczyniowymi oraz wyeliminować pacjentów z chorobą Alzheimera.

W pierwszym badaniu śmiertelność wyniosła 2/198 (1,0%) w grupie przyjmującej chlorowoderek donepezylu 5 mg, 5/206 (2,4%) w grupie przyjmującej chlorowoderek donepezylu 10 mg oraz 7/199 (3,5%) w grupie placebo. W drugim badaniu śmiertelność wyniosła 4/208 (1,9%) w grupie przyjmującej chlorowoderek donepezylu 5 mg, 3/215 (1,4%) w grupie przyjmującej chlorowoderek donepezylu 10 mg oraz 1/193 (0,5%) w grupie placebo. W trzecim badaniu śmiertelność wyniosła 11/648 (1,7%) w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu 5 mg oraz 0/326 (0%) w grupie placebo. Współczynnik śmiertelności obliczony łącznie dla trzech badań dotyczących otępienia naczyniowego w grupie chorych leczonych chlorowodorkiem donepezylu (1,7%) był numerycznie wyższy niż w grupie placebo (1,1%), jednak różnica nie była istotna statystycznie. Większość zgonów pacjentów przyjmujących chlorowoderek donepezylu lub placebo spowodowanych jest prawdopodobnie różnymi przyczynami naczyniopochodnymi, co jest zjawiskiem spodziewanym w populacji osób w podeszłym wieku z chorobą podstawową o podłożu naczyniowym. Analiza wszystkich ciężkich zdarzeń naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem nie wykazała różnic pod względem częstości występowania w grupie otrzymującej chlorowoderek donepezylu w porównaniu do placebo.

W połączonych badaniach dotyczących choroby Alzheimera (n=4146), a także połączonych badaniach dotyczących choroby Alzheimera oraz innych rodzajów otępienia, w tym otępienia naczyniowego (łącznie n=6888), śmiertelność w grupach otrzymujących placebo była wyższa niż w grupach leczonych chlorowodorkiem donepezylu.

Substancje pomocnicze:

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

Produkt leczniczy zawiera aspartam (E951), który jest źródłem fenyloalaniny. Pacjenci chorzy na fenyloketonurię powinni wziąć pod uwagę, że każda tabletką ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera fenyloalaninę w ilości odpowiadającej 2,53 mg fenyloalaniny w pojedynczej dawce.

Produkt leczniczy zawiera maltodekstrynę (glukozę). Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek donepezylu oraz (lub) jego metabolity nie hamują metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny u ludzi. Równoczesne stosowanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm chlorowodoru donepezylu.

Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie donepezylu bierze udział izoenzym 3A4 cytochromu P450 oraz, w mniejszym stopniu, izoenzym 2D6. Badania interakcji lekowych w warunkach *in vitro* wykazały, że ketokonazol (inhibitor CYP3A4) i chinidyna (inhibitor CYP2D6) hamują metabolizm donepezylu. Mogą to również czynić inne inhibitory CYP3A4 (np. itrakonazol i erytromycyna) i inhibitory CYP2D6 (np. fluoksetyna). W badaniu z udziałem zdrowych ochotników zaobserwowano, że ketokonazol może powodować zwiększenie stężenia donepezylu we krwi o 30%.

Leki pobudzające obydwa izoenzymy, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina oraz alkohol, mogą zmniejszać stężenie donepezylu. Ponieważ stopień działania hamującego lub pobudzającego nie jest znany, należy ostrożnie stosować leki w tym skojarzeniu.

Chlorowodorek donepezylu wykazuje interakcje z lekami cholinolitycznymi. Synergizm działania może wystąpić w przypadku jednoczesnego stosowania sukcylinylocholiny, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, agonistów cholinergicznym lub leków beta-adrenolitycznych wpływających na układ przewodzący serca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania donepezylu u kobiet w ciąży.

Badania prowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, lecz potwierdziły toksyczność okołoporodową oraz poporodową (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Stosowanie donepezylu podczas ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Donepezyl przenika do mleka samic szczurów. Brak danych o przenikaniu chlorowodoru donepezylu do ludzkiego mleka oraz nie prowadzono badań z udziałem karmiących kobiet.

Kobiety stosujące 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 i obsługiwanie maszyn.

Otępienie może powodować upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Donepezyl może także powodować uczucie zmęczenia, zawroty głowy oraz kurcze mięśni, zwłaszcza na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Lekarz prowadzący powinien regularnie oceniać możliwość dalszego prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjentów leczonych donepezylem.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, kurcze mięśni, ból głowy, zmęczenie, nudności, wymioty oraz bezsenność.

Działanie niepożądane o częstotliwości większej niż pojedyncze przypadki przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

- 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 ($< 1/10\ 000$),
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		Przeziębienie			
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Jadłowstręt			
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Omamy**, Pobudzenie**, Agresywne zachowanie**			
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Omdlenia*, Zawroty głowy, Bezsenna	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe	
<i>Zaburzenia serca</i>			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy, Blok przedsionkowo-komorowy	
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>	Biegunka, Nudności	Wymioty, Zaburzenia żołądkowe	Krwotok żołądkowo-jelitowy, Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy,		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Zaburzenia czynności 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	Bóle głowy	Zmęczenie, Bóle			
Badania diagnostyczne			Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy		
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).

** Omamy, pobudzenie oraz zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

*** W przypadku niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu Cogiton ODT.

**** Rabdomiolizę notowano niezależnie od złośliwego zespołu neuroleptycznego i w ścisłym związku czasowym z rozpoczęciem leczenia donepezilem lub zwiększeniem jego dawki.

Zaburzenia układu nerwowego:

złośliwy zespół neuroleptyczny (patrz punkt 4.4)

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

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana mediana dawki śmiertelnej donepezylu chlorowodoru po podaniu pojedynczej dawki doustnej 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 przełomu 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 donepezylu można podać leki antycholinergiczne – aminy trzeciorzędowe, takie jak atropina. Zaleca się stopniowe dożylnie podawanie siarczanu atropiny, aż do uzyskania działania: 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 po podawaniu 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 starczemu; inhibitory acetylocholinoesterazy
Kod ATC: N06DA02

Mechanizm działania

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

Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Alzheimera podawanie raz dziennie dawek dobowych wynoszących 5 mg lub 10 mg donepezylu powodowało zahamowanie aktywności acetylocholinoesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6% i 77,3%, zmierzonej po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie acetylocholinesterazy (AChE) w czerwonych krwinkach przez chlorowoderek donepezylu jest skorelowane ze zmianami w czułej skali ADAS-Cog mierzącej wybrane elementy aktywności poznawczej. Nie badano wpływu chlorowodoru donepezylu na przebieg podstawowej choroby neurologicznej. W związku z tym nie można uznać, że donepezylu chlorowoderek wywiera jakikolwiek wpływ na rozwój choroby.

Skuteczność leczenia chlorowodorkiem donepezylu 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 analizę z zastosowaniem trzech metod oceny skuteczności: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawcze), skali CIBIC – Clinical 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 utrzymanie higieny osobistej).

Do grupy pacjentów odpowiadających na leczenie zaliczono osoby, u których stwierdzono:

- poprawę 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 n=365	Populacja poddana ocenie n=352

Grupa placebo	10%	10%
Grupa donepezyl 5 mg	18%*	18%*
Grupa donepezyl 10 mg	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie leku w osoczu obserwowano w ciągu 3 – 4 godzin po podaniu doustnym. Stężenie 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 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenie 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. W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników o zbliżonej masie ciała, po 240 godzinach od jednokrotnego podania 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego ¹⁴C, około 28% znakowanego promieniotwórczo związku pozostało niewydalane. 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 niezmięnionej z moczem jak i zmetabolizowanej przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego ¹⁴C poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w następujących postaciach: forma niezmięniona chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-desmetyldonepezyl (11%) - jedyny metabolit o działaniu podobnym do chlorowodoru donepezylu, N-tlenek cis-donepezylu (9%), 5-O-desmetyldonepezyl (7%) oraz glukuronid 5-O-desmetyldonepezylu (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności stwierdzono w moczu (17% jako donepezyl w postaci niezmięnionej) oraz 14,5% w kale, co wskazuje na biotransformację i wydalanie z moczem jako główne drogi eliminacji. Brak danych świadczących o krążeniu jelitowo-wątrobowym 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 formalnych badań nad farmakokinetyką donepezylu u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z chorobą Alzheimera lub z demencją naczyniową. Jednak średnie stężenia leku w osoczu tych pacjentów były podobne jak u młodych zdrowych ochotników.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że donepezyl wywiera niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne związane z pobudzaniem układu cholinergicznego (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 toksycznych dla komórek 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 onkogennego u szczurów ani u myszy.

Chlorowodorek donepezylu nie wpływa na płodność u szczurów, nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani królików, jednak podawany ciężarnym samicom szczurów w dawkach 50-krotnie przekraczających dawki stosowane u ludzi wykazywał niewielki wpływ na częstość porodów martwych płodów oraz wczesną przeżywalność młodych (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon (typ B)
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Aspartam (E 951)
Substancja smakowo-zapachowa 611029H [substancje aromatyczne, maltodekstryna (ziemniaczana), olej roślinny (kokosowo-palmowy), skrobia modyfikowana E1450 (kukurydziana), triacetyna E1518]
Sodu stearylofumaran
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:
7, 28, 30, 56 lub 60 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 21044

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.03.2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO