

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 o znanym działaniu: laktoza jednowodna 98,00 mg.

10 mg

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 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, o średnicy około 7,14 mm.

10 mg: Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane z napisem „10” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o średnicy około 8,73 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i osoby 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 piperydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

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).

Znieczulenie: Donepezil Bluefish, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać działanie produktów zmiotczających mięśnie z grupy sukcyńlocholino, 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.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes (patrz punkty 4.5 i 4.8). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku leczenia pacjentów ze stwierdzonym wcześniej wydłużeniem odstępu QTc lub z wydłużeniem odstępu QTc stwierdzonym w wywiadzie, pacjentów leczonych lekami wpływającymi na odstępek QTc lub pacjentów ze stwierdzoną wcześniej chorobą serca (np. niewyrównaną niewydolnością

serca, przebyłym niedawno zawałem serca, bradyarytmiami) lub zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią, hipomagnezemią). Może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG).

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, 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.

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

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. Zbiornicze 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 produktami leczniczymi 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.

U pacjentów stosujących donepezyl zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania donepezylu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QTc. Dodatkowo może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG). Należą do nich np.:

Leki przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna)

Leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol)

Niektóre leki przeciwdepresyjne (np. cytalopram, escytopram, amitryptylina)

Inne leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, sertindol, pimozyd, zyprazydon)

Niektóre antybiotyki (np. klarytromycyna, erytromycyna, lewofloksacyna, moksyfloksacyna)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Karmienie piersią

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 i obsługiwanie maszyn

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

Otepienie może zaburzać zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. 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 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).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt				
Zaburzenia psychiczne		Omamy** Pobudzenie* * Agresywne zachowanie* * Nietypowe sny i koszmary senne**				
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenie* Zawroty głowy Bezsenność	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny	
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy		Polimorficzny częstokurcz komorowy, w tym częstokurcz typu torsade de pointes; wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG

Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia brzuszne	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			Rabdomioli za****	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Zmęczenie Ból				
Badania diagnostyczne			Nieznaczne zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej w surowicy			
Urazy i zatrucia		Wypadki, w tym przewracanie się				

* 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, nietypowe sny, koszmary senne, pobudzenie i zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku.

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

**** Rabdomiolizę notowano niezależnie od złośliwego zespołu neuroleptycznego i w ścisłym związku czasowym z rozpoczęciem leczenia donepezylem 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

Działania Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Szacunkowa średnia dawka śmiertelna chlorowodorku 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 płczkowe mięśni i obniżoną temperaturę powierzchni ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przełomu 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 przeciwcholinergiczne, 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 chlorowodorku 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 acetylocholino 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 chlorowoderek donepezylu koreluje ze zmianami wyników w skali ADAS-cog - czulej skali badającej wybrane przejawy zdolności poznawczych. Nie badano wpływu chlorowodorku 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 Otepienia).

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) n=365	Pacjenci, którzy ukończyli badanie 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

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

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie chlorowodorku donepezylu.

Dystrybucja:

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

Metabolizm/eliminacja:

Chlorowoderek 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 chlorowodorku donepezylu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C radioaktywność osocza, wyrażana w procentach podanej dawki, była obecna głównie w postaci niezmienionego chlorowodorku donepezylu (30%), 6-O-desmetylodonepezylu (11% - jedyny metabolit o aktywności podobnej do chlorowodorku donepezylu), cis-N-tlenku donepezylu (9%), 5-O-desmetylodonepezylu (7%) i 5-O-desmetylodonepezylu 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 chlorowodorku 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 chlorowodorku 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 chlorowodorku donepezylu; AUC średnio o 48%, a C_{max} średnio o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania z udziałem zwierząt eksperymentalnych wykazały, że chlorowoderek 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 klastogenego. W teście mikrojądrowym wykonywanym *in vivo* u myszy nie zaobserwowano działania klastogenego ani innych działań genotoksycznych. Długoterminowe badania rakotwórczości, zarówno u myszy, jak i u szczurów, nie wykazały działania onkogenego.

Chlorowoderek donepezylu nie wpływał na płodność szczurów i nie wykazywał działania teratogenego 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 podczas przechowywania

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 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 490 13
113 30 Stockholm
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.11.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.01.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29/09/2021