

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pamigen, 5 mg, tabletki powlekane
Pamigen, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 5 mg tabletki powlekana zawiera 5 mg chlorowodoru donepezylu (równoważność 4,56 mg donepezylu).

Każda 10 mg tabletki powlekana zawiera 10 mg chlorowodoru donepezylu (równoważność 9,12 mg donepezylu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda 5 mg tabletki powlekana zawiera 87,15 mg laktozy.

Każda 10 mg tabletki powlekana zawiera 174,3 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Pamigen, 5 mg to białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 7 mm, z wytłoczonymi literami "DL" nad cyfrą "5" po jednej stronie, oraz literą "G" po przeciwnej stronie.

Pamigen, 10 mg to białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 9 mm, z wytłoczonymi literami "DL" nad cyfrą "10" po jednej stronie, oraz literą "G" po przeciwnej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pamigen jest wskazany w objawowym leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera o nasileniu łagodnym do średnio zaawansowanego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli/osoby w podeszłym wieku

Leczenie rozpoczyna się zwykle od dawki 5 mg/dobę (raz dziennie). Dawkę 5 mg/dobę należy utrzymywać co najmniej przez miesiąc, by pozwolić na ocenę najwcześniejszej klinicznej odpowiedzi na lek i umożliwić ustalenie się stężenia stacjonarnego chlorowodoru donepezylu we krwi. Po miesięcznej ocenie klinicznej leczenie dawką 5 mg/dobę, dawkę chlorowodoru donepezylu można zwiększyć do 10 mg/dobę (raz dziennie). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki większe niż 10 mg/dobę nie były testowane w badaniach klinicznych.

Leczenie powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być wykonane zgodnie z akceptowanymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie chlorowodorkiem donepezylu można rozpocząć tylko wówczas, gdy opiekun jest w stanie regularnie sprawdzać przyjmowanie leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, dopóki stanowi korzyść dla pacjenta. Z tego względu należy regularnie oceniać skuteczność kliniczną chlorowodorku donepezylu. Gdy nie ma dowodów działania terapeutycznego, należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi na chlorowodorek donepezylu .

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe zanikanie korzystnych efektów działania chlorowodorku donepezylu.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania chlorowodorku donepezylu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można stosować podobny schemat dawkowania, ponieważ wydalanie chlorowodorku donepezylu nie zależy od sprawności nerek.

Ze względu na możliwość zwiększonego narażenia (patrz punkt 5.2) u pacjentów z łagodnym lub średnio nasilonym zaburzeniem czynności wątroby zaleca się zwiększanie dawki w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych odnośnie stosowania leku u chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Pamigen należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed udaniem się na spoczynek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne piperydyny lub którykolwiek ze składników leku wymienionych w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie badano stosowania chlorowodorku donepezylu u pacjentów z zaawansowanym otępieniem w chorobie Alzheimera, innymi rodzajami otępienia, innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. zaburzeniami poznawczymi związanymi z wiekiem).

Znieczulenie

Chlorowodorek donepezylu, jako inhibitor cholinesterazy, może podczas znieczulenia nasilać zwiotczenie mięśni wywołane sukcylocholiną lub jej pochodnymi.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne inhibitory cholinesterazy mogą wywierać wpływ wago-toniczny na serce (np. wywoływać bradykardię). Ten wpływ może być szczególnie istotny dla pacjentów z zespołem chorej zatoki lub innymi nadkomorowymi zaburzeniami przewodzenia, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

Istnieją doniesienia o omdleniach i drgawkach. U takich pacjentów należy brać pod uwagę możliwość bloku sercowego lub wydłużenia czasu pobudzeń 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 odstęp QTc lub pacjentów ze stwierdzoną wcześniej chorobą serca (np. niewyrównaną niewydolnością serca, przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami) lub zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią, hipomagnezemią). Może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG).

Choroby układu pokarmowego

Pacjenci z grup podwyższonego ryzyka rozwoju choroby wrzodowej, tzn. osoby z chorobą wrzodową w wywiadzie lub leczone obecnie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), powinny być monitorowane pod kątem ewentualnych objawów. Jednak badania kliniczne chlorowodorku donepezylu nie wykazały wzrostu częstości w porównaniu do placebo wrzodów trawiennych ani krwawień z przewodu pokarmowego.

Choroby układu moczowo-płciowego

Jakkolwiek nie obserwowano tego w badaniach klinicznych chlorowodorku donepezylu, cholinomimetyki mogą hamować odpływ moczu z pęcherza.

Choroby neurologiczne

Drgawki: przypuszcza się, że cholinomimetyki mają pewien potencjał do wywoływania uogólnionych drgawek, jednak aktywność drgawkowa może być też przejawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą też nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN): ZZN to potencjalnie zagrażająca życiu choroba charakteryzująca się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, przypadkami zmienionej świadomości i zwiększonej aktywności kinazy kreatynowej, bardzo rzadko występująca w związku ze stosowaniem donepezylu, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwpsychotyczne. Dodatkowo może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka niewyjaśnionego pochodzenia, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy przerwać leczenie.

Choroby układu oddechowego

Ze względu na działanie cholinomimetyczne inhibitory cholinesterazy należy przepisywać ostrożnie pacjentom, u których rozpoznano astmę lub POChP (przewlekłą chorobę obturacyjną płuc).

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

Ciężka niewydolność wątroby:

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

Umieralność ogólna w badaniach klinicznych nad otępieniem naczyniopochodnym

Przeprowadzono trzy badania kliniczne trwające 6 miesięcy. Badano w nich osoby spełniające kryteria NINDS-AIREN świadczące o prawdopodobnym lub możliwym wystąpieniu otępienia naczynioruchowego (VaD). Kryteria NINDS-AIREN stosuje się do identyfikacji pacjentów, u których demencja wydaje się wywołana wyłącznie przez czynniki naczyniowe oraz do wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,0% (2/198) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg/dobę, 2,4% (5/206) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 10 mg/dobę oraz 3,5% (7/199) wśród pacjentów, którym podawano placebo. W drugim badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,9% (4/208) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg/dobę, 1,4% (3/215) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 10 mg/dobę oraz 0,5% (1/193) wśród pacjentów, którym podawano placebo. W trzecim badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,7% (11/648) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg/dobę oraz 0% (0/326) wśród pacjentów, którym podawano placebo. Umieralność ogólna w tych trzech badaniach nad VaD w grupie leczonej chlorowodorkiem donepezylu (w dwóch zadanych dawkach) była liczbowo wyższa (i wynosiła 1,7%) niż w grupie, której podawano placebo (1,1%), jakkolwiek różnica ta nie jest istotna statystycznie. Większość zgonów u pacjentów przyjmujących albo chlorowodorek donepezylu, albo placebo wydaje się wynikać z różnych przyczyn o podłożu naczyniowym, czego można było się spodziewać w takiej populacji osób w podeszłym wieku z chorobą naczyń, jako chorobą podstawową. Analiza wszystkich poważnych śmiertelnych bądź nieprowadzących do zgonu zdarzeń naczyniowych nie wykazała różnic w częstości ich występowania między grupą leczoną chlorowodorkiem donepezylu a grupą, której podawano placebo.

W zestawieniu wszystkich badań nad chorobą Alzheimera (n = 4146) oraz w zestawieniu tych badań nad chorobą Alzheimera z innymi badaniami nad chorobami otępiennymi, wliczając badania nad otępieniem naczyniopochodnym ($\Sigma n = 6888$), umieralność ogólna w grupach leczonych placebo liczbowo przewyższała wartość otrzymaną dla grup leczonych chlorowodorkiem donepezylu.

Produkt leczniczy zawiera laktozę

Produkt zawiera laktozę, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity nie hamują u ludzi metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny. Metabolizm chlorowodorku donepezylu nie zmienia się pod wpływem jednoczesnego podawania digoksyny ani cymetydyny.

Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizm donepezylu zaangażowane są izoenzymy cytochromu P450: 3A4 i, w mniejszym stopniu, 2D6. Badania interakcji *in vitro* wykazują, że ketokonazol i chinidyna, inhibitory – odpowiednio – CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Z tego względu te i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol czy erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu.

W badaniu zdrowych ochotników ketokonazol zwiększał średnie stężenie donepezylu o ok. 30%.

Induktory enzymatyczne, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol mogą obniżać stężenie donepezylu.

Ponieważ wielkość efektu hamującego lub pobudzającego jest nieznana, takie połączenia lekowe powinny być stosowane z ostrożnością.

Chlorowodorek donepezylu może wchodzić w interakcję z lekami wykazującymi aktywność przeciwcholinergiczną. Istnieje też możliwość synergistycznego działania podczas jednoczesnego podawania takich leków jak sukcynylocholina, inne blokery płytki nerwowo-mięśniowej, cholinomimetyki lub beta-adrenolityki wywierające wpływ na przewodzenie wewnątrzsercowe.

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 odstę QTc. Dodatkowo może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG). Należą do nich np.:

- Leki przeciwartmyczne klasy IA (np. chinidyna)
- Leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol)
- Niektóre leki przeciwdepresyjne (np. cytalopram, escitalopram, amitryptylina)
- Inne leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, sertindol, pimozyd, zyprazydon)
- Niektóre antybiotyki (np. klarytromycyna, erytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania chlorowodoru donepezylu u kobiet ciężarnych.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogenego, ale stwierdzono toksyczność około- i poporodową (patrz punkt 5.3). Nieznane jest ryzyko dla ludzi.

Chlorowodorek donepezylu nie powinien być stosowany w ciąży, jeśli nie jest to absolutnie konieczne.

Karmienie piersią

Chlorowodorek donepezylu jest wydzielany w mleku szczurów. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany w ludzkim mleku i brak badań u kobiet karmiących. Z tego powodu kobiety przyjmujące chlorowodorek donepezylu nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn

Chlorowodorek donepezylu ma niewielki lub średnio nasilony wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Otępienie może zaburzać zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn. Ponadto, chlorowodorek donepezylu może wywoływać zmęczenie, zawroty głowy i kurcze mięśni, zwykle podczas rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki. Lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać zdolność pacjentów leczonych donepezylem do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi skomplikowanych maszyn i urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane to biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane częściej niż jako jednostkowe przypadki, pogrupowane narządami i układami oraz według częstości występowania. Częstości występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10.000$), nieznana (nie można ich określić na podstawie dostępnych danych).

Układ/Narząd	Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja				
Zaburzenia psychiczne		Halucynacje,** Pobudzenie,** Zachowania agresywne** Nietypowe sny i koszmary senne**				
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia,* 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 <i>torsade de pointes</i> Wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia gastryczne	Krwawienia z przewodu pokarmowego Wrzody żołądka i dwunastnicy Nadmierne wydzielanie śliny			
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			Rabdomioliza****	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu				

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Znużenie, Ból				
Badania diagnostyczne			Niewielki wzrost stężenia mięśniowej kinazy kreatynowej w osoczu			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Wypadki, w tym przewracanie się				

* W badaniu pacjentów po omdleniach lub drgawkach należy brać pod uwagę możliwość bloku sercowego lub wydłużenia czasu pobudzeń zatokowych (patrz punkt 4.4).

** Halucynacje, niezwykle sny i koszmary, podniecenie i zachowania agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia.

*** W przypadkach niewyjaśnionej niewydolności wątroby należy rozważyć odstawienie chlorowodoru donepezylu.

**** Rabdmiolizę notowano niezależnie od złośliwego zespołu neuroleptycznego i w ścisłym związku czasowym z rozpoczęciem leczenia donepezylem lub ze 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,

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 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

Chlorowodorek donepezylu jest swoistym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy.

Mediana dawki śmiertelnej chlorowodoru donepezylu oznaczona po doustnym podaniu jednorazowej dawki u myszy wynosi 45 mg/kg mc., a u szczurów 32 mg/kg mc. lub odpowiednio około 225-krotność i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg/dobę. Zależne od dawki objawy stymulacji cholinergicznego obserwowano u zwierząt. Obejmowały one: redukcję ruchów spontanicznych, przyjmowanie pozycji leżącej na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, zahamowanie ruchów oddechowych, ślinienie się, zwężenie źrenicy, drganie pęczkowe mięśni oraz obniżenie temperatury ciała.

Przedawkowanie inhibitorów acetylocholinesterazy może doprowadzić do kryzysu cholinergicznego charakteryzującego się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem się, poceniem, bradykardią, niedociśnieniem, zahamowaniem aktywności oddechowej, omdleniem i drgawkami. Możliwe jest również postępujące osłabienie mięśni, mogące prowadzić do śmierci w przypadku osłabienia mięśni oddechowych.

Jak w każdym przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jako antidotum na przedawkowanie chlorowodoru donepezylu można użyć trzeciorzędowych leków przeciwcholinergiczych, takich jak atropina. Zaleca się dożylnie podawanie siarczanu atropiny,

początkowo w dawce 1,0 do 2,0 mg, a następnie dawek w zależności od reakcji klinicznej. W przypadku innych cholinomimetyków opisywano nietypowe reakcje ciśnienia i częstości akcji serca, jeśli były podawane jednocześnie z czwartorzędowymi lekami przeciwcholinergicznymi, takimi jak glikopirołan. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity można usunąć z organizmu drogą dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Chlorowodorek donepezylu jest swoistym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, dominującej w mózgu postaci cholinesterazy. *In vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butylocholinesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otępienie w chorobie Alzheimera

U pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera uczestniczących w badaniach klinicznych, podawanie chlorowodoru donepezylu raz dziennie w dawce 5 mg lub 10 mg wywoływało stabilne hamowanie aktywności acetylocholinesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) odpowiednio o 63,6 % i o 77,3%, jeśli pomiaru dokonywano po podaniu leku. Wykazano, że hamowanie przez chlorowodorek donepezylu acetylocholinesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych ma związek ze zmianami w ADAS-Cog, czulej skali mierzącej wybrane elementy aktywności poznawczej.

Wpływ donepezylu chlorowodoru na zmianę przebiegu podłoża neuropatologicznego nie był badany. Z tego względu nie można uważać, że chlorowodorek donepezylu ma wpływ na postępowanie choroby.

Skuteczność leczenia otępienia w chorobie Alzheimera chlorowodorkiem donepezylu badano w czterech badaniach 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: ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawczej), 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 wymienione poniżej kryteria byli zaliczani do grupy pacjentów odpowiadających na leczenie.

Odpowiedź = poprawa ADAS-Cog o co najmniej 4 punkty.

Brak pogorszenia w CIBIC

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

	% odpowiedzi	
	Planowana leczona populacja n = 365	Populacja oceniana n = 352
Grupa Placebo	10%	10%

Grupa Donepezyl 5 mg	18%*	18%*
Grupa Donepezyl 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia produktu w osoczu obserwowano w ciągu ok. 3 - 4 godzin po podaniu doustnym. Stężenie w surowicy i pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi ok. 70 godzin, dlatego wielokrotne podawanie jednorazowych dawek dobowych prowadzi do stopniowego osiągania stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny osiągany jest mniej więcej w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu i związane z tym właściwości farmakokinetyczna leku wykazują jedynie niewielkie wahania w ciągu doby.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu wiąże się z białkami osocza w ok. 95%. Stopień wiązania aktywnego metabolitu, 6-O-dezmetyldonepezylu z białkami osocza nie jest znany. Dystrybucja chlorowodoru donepezylu do różnych tkanek ciała nie została dokładnie poznana. Jednak w badaniu równowagi masy przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach 240 godzin po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego węglem ^{14}C , około 28% znakowania pozostało nieodzyskane. Świadczy to o tym, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą utrzymywać się w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/Wydalenie

Chlorowodorek donepezylu jest wydalany zarówno z moczem w postaci niezmięnionej jak i metabolizowany przez enzymy grupy cytochromu P450 do licznych, nie do końca zidentyfikowanych metabolitów. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego węglem ^{14}C , poziom radioaktywności w osoczu wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w postaci niezmięnionej, jako chlorowodorek donepezylu (30%), 6-O-dezmetylo donepezyl (11% - jedyny metabolit wykazujący aktywność zbliżoną do chlorowodoru donepezylu), N-tlenek cis-donepezylu (9%), 5-O-dezmetylo donepezyl (7%) i glukuronidowa pochodna 5-O-demetyldonepezyl (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 dowodów na krążenie wrotne 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 i palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia chlorowodoru donepezylu. Nie prowadzono odpowiednich badań nad farmakokinetyką donepezylu u zdrowych osób w wieku podeszłym ani pacjentów z chorobą Alzheimera lub demencją naczyniową. Jednak średnie stężenia produktu u leczonych pacjentów zgadzają się z tymi uzyskiwanymi u młodych, zdrowych ochotników.

U pacjentów z łagodną lub średnio nasiloną niewydolnością wątroby stężenie donepezylu w osoczu w stanie stacjonarnym było podwyższone: średnie wartości AUC 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 i ponad 3000 razy 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 szczurów, nie wykazywał działania teratogenego u szczurów i królików, jednakże wykazywał niewielki wpływ na częstość występowania porodów martwych płodów oraz na wczesną przeżywalność młodych, jeśli podawano go ciężarnym szczurom w dawkach 50 razy przekraczających te stosowane u ludzi (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry White Y-1-7000:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pamigen, 5 mg:

Blistry z PVC/PVdC/Aluminium zawierające 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Opakowania „kalendarzowe” zawierające 28 lub 98 tabletek powlekanych.

Blistry jednostkowe po 50x1 tabletki powlekane

Pojemniki z polipropylenu z polietylenowym zamknięciem, zawierające 100 lub 250 tabletek powlekanych.

Pamigen, 10 mg:

Blistry z PVC/PVdC/Aluminium zawierające 10, 28, 30, 56, 60, 84, 98 lub 100 tabletek powlekanych.

Opakowania „kalendarzowe” zawierające 28 lub 98 tabletek.

Blistry jednostkowe po 50x1 tabletki powlekane

Pojemniki z polipropylenu z polietylenowym zamknięciem, zawierające 100 lub 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13

Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pamigen, 5 mg: 15854

Pamigen, 10 mg: 15855

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 sierpień 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 luty 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2022