

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yasnal, 5 mg, tabletki powlekane
Yasnal, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Yasnal, 5 mg: każda tabletki powlekana zawiera 5 mg donepezylu chlorowodoru (*Donepezyli hydrochloridum*), co odpowiada 4,56 mg donepezylu.

Yasnal, 10 mg: każda tabletki powlekana zawiera 10 mg donepezylu chlorowodoru (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 9,12 mg donepezylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

	5 mg, tabletki powlekane	10 mg, tabletki powlekane
Laktoza	79,8 mg	159,6 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Yasnal 5 mg: białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane
Yasnal 10 mg: żółtobrązowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Yasnal jest wskazany w objawowym leczeniu łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimerera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli / pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę (podawana raz na dobę). Podawanie dawki 5 mg na dobę należy kontynuować przez co najmniej jeden miesiąc, co pozwoli na kliniczną ocenę skuteczności leczenia i osiągnięcie stacjonarnego stężenia chlorowodoru donepezylu. Po ocenie klinicznej leczenia przez miesiąc dawką 5 mg na dobę, dawkę produktu leczniczego Yasnal można zwiększyć do 10 mg na dobę (podawaną raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimerera. Rozpoznanie powinno być dokonane zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. kryteria rozpoznawania otępienia wg DSM V, ICD 10).

Leczenie donepezylem należy podejmować tylko wówczas, gdy możliwa jest regularna kontrola przyjmowania produktu przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie produktu. Dlatego wymagana jest regularna ocena korzyści klinicznej ze stosowania donepezylu. Gdy nie ma oznak działania terapeutycznego, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na donepezyl.

Po przerwaniu leczenia obserwowano stopniowe zmniejszanie się korzystnych skutków leczenia produktem leczniczym Yasnal.

Dzieci i młodzież

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby

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

Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycję na produkt u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki powinno być dostosowane do indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Sposób podawania

Podanie doustne, wieczorem, tuż przed snem.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia snu, w tym nietypowe sny, koszmary senne lub bezsenność (patrz punkt 4.8), można rozważyć przyjmowanie produktu Yasnal rano.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu Yasnal u pacjentów z ciężkim otępieniem w chorobie Alzheimera, innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. pogorszenie funkcji poznawczych związanych z wiekiem) nie zostało zbadane.

Znieczulenie: Donepezyl, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiotczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcyńlocholiny stosowane w trakcie znieczulenia ogólnego do zwiotczenia mięśni.

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

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 o zwiększonym ryzyku rozwoju wrzodów trawiennych, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani pod kątem objawów choroby wrzodowej. Badania kliniczne z donepezylem nie wykazały jednak, w porównaniu z placebo, zwiększenia częstości występowania choroby wrzodowej ani krwawienia z przewodu pokarmowego.

Choroby układu moczowo-płciowego: Cholinomimetyki mogą powodować niedrożność ujścia pęcherza moczowego, mimo że nie było to obserwowane w badaniach klinicznych z donepezylem.

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

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS): W związku ze stosowaniem donepezylu bardzo rzadko zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego, potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością autonomicznego układu nerwowego, zaburzeniami świadomości i zwiększonym stężeniem fosfokinazy kreatynowej w surowicy, zwłaszcza u pacjentów, którym jednocześnie podawano leki przeciwpsychotyczne. Objawami przedmiotowymi, które mogą dodatkowo występować są mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na NMS lub wystąpi wysoka gorączka z niewyjaśnionych przyczyn bez dodatkowych objawów klinicznych NMS.

Choroby płuc: Z powodu działania cholinomimetycznego należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania inhibitorów cholinesterazy pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Yasnal z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

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

Śmiertelność w badaniach klinicznych dotyczących otępienia naczyniopochodnego

Przeprowadzono trzy badania kliniczne, trwające po 6 miesięcy, z udziałem osób spełniających kryteria NINDS-AIREN prawdopodobnego lub możliwego otępienia naczyniopochodnego. Kryteria te zostały sformułowane w celu identyfikacji pacjentów, u których otępienie ma wyłącznie podłoże naczyniowe i wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu współczynnik śmiertelności wyniósł 2/198 (1,0%) w grupie otrzymującej donepezylu chlorowodorek w dawce 5 mg, 5/206 (2,4%) w grupie otrzymującej donepezylu chlorowodorek w dawce 10 mg i 7/199 (3,5%) w grupie otrzymującej placebo. W drugim badaniu współczynnik śmiertelności wyniósł 4/208 (1,9%) w grupie otrzymującej donepezylu chlorowodorek w dawce 5 mg, 3/215 (1,4%) w grupie otrzymującej donepezylu chlorowodorek w dawce 10 mg i 1/193 (0,5%) w grupie otrzymującej placebo. W trzecim badaniu, współczynnik śmiertelności wyniósł 11/648 (1,7%) w grupie otrzymującej donepezylu chlorowodorek w dawce 5 mg i 0/326 (0%) w grupie otrzymującej placebo. Średni wskaźnik śmiertelności dla wszystkich trzech badań wśród pacjentów przyjmujących donepezylu chlorowodorek był wyższy niż w grupie placebo (1,7% wobec 1,1%), jednak różnica ta nie była statystycznie znamienne. Większość zgonów u pacjentów przyjmujących donepezylu chlorowodorek lub placebo

wydaje się wynikać z różnorodnych przyczyn naczyniowych, których wystąpienia należałoby się spodziewać w populacji pacjentów w podeszłym wieku z chorobami naczyniowymi. Analiza wszystkich ciężkich naczyniowych działań niepożądanych zakończonych i niezakończonych zgonem nie wykazała różnic pod względem częstości ich występowania pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących donepezylu chlorowoderek a grupą pacjentów otrzymujących placebo.

Zbiorcze wyniki badań prowadzonych z udziałem pacjentów z chorobą Alzheimera (n = 4146) oraz porównanie tych badań z wynikami pochodzącymi z badań dotyczących innych form otępienia, w tym otępienia naczyniopochodnego (łącznie n = 6888), wykazały, że współczynnik śmiertelności w grupach placebo przewyższa współczynnik śmiertelności stwierdzany w grupach przyjmujących donepezylu chlorowoderek.

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Donepezylu chlorowoderek i (lub) żaden z jego metabolitów nie hamuje u ludzi metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny i digoksyny. Jednoczesne stosowanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm donepezylu chlorowodorku. Badania *in vitro* wykazały, że izoenzymy 3A4 cytochromu P450 oraz, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2D6 biorą udział w metabolizmie donepezylu. Badania interakcji leków *in vitro* wykazały, że ketokonazol oraz chinidyna, hamujące odpowiednio izoenzymy CYP3A4 oraz 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Wymienione powyżej oraz pozostałe inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz erytromycyna, a także inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu.

W badaniu u zdrowych ochotników ketokonazol zwiększał średnie stężenia donepezylu o około 30%. Leki pobudzające izoenzymy, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina oraz alkohol zmniejszają stężenie donepezylu. Ponieważ stopień działania hamującego oraz pobudzającego nie jest znany, należy zachować ostrożność w przypadku podawania leków w takich skojarzeniach. Donepezylu chlorowoderek może zaburzać działanie leków o działaniu antycholinergicznym. Może również wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania sukcyńlocholiny, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, agonistów cholinergicznym lub leków beta-adrenolitycznych wpływających na układ przewodzący serca.

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 odstęp 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, moksyflokscacyna)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w ciąży. Badania prowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale ujawniły toksyczność okołoporodową i we wczesnym okresie po narodzinach wśród osesków (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie należy stosować produktu leczniczego Yasnal podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Donepezyl przenika do mleka u szczurów. Nie wiadomo, czy donepezylu chlorowodorek przenika do mleka ludzkiego, nie prowadzono też badań u kobiet karmiących piersią, dlatego kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane zgłaszane częściej niż jako pojedyncze przypadki zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania określona jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządowych	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		Przeziębienie				
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Jadłowstręt				
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Omamy** Pobudzenie** Agresywne zachowanie** Nietypowe sny** Koszmary senne**				Zwiększone libido, hiperseksualność
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		Omdlenia* Zawroty głowy Bezsenna	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny	<i>Pleurothotonus</i> (objaw krzywej wieży w Pizie)

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 żołądkowe	Krwotok żołądkowo-jelitowy Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy Nadmierne wydzielanie śliny			
Zaburzenia wątroby dróg żółciowych				Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd				
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej i kości		Skurcze mięśni			Rabdomioliza****	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bóle głowy	Zmęczenie Ból				
Badania diagnostyczne			Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej we krwi			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Wypadki, w tym przewracanie się				

* U pacjentów z omdleniami lub napadami padaczkowymi należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego (patrz punkt 4.4).

** Omamy, nietypowe sny, koszmary senne, pobudzenie oraz zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

*** W wypadku niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu Yasnal.

**** Rabdmiolizę zgłaszano 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 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

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana mediana dawki śmiertelnej donepezylu chlorowodoru 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.

Objawy

U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego obejmujące zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, depresję oddechową, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni oraz obniżoną temperaturę powierzchni ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przełomu cholinergicznego, który objawia się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem, bradykardią, niedociśnieniem, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest również postępujące osłabienie mięśni, które może prowadzić do zgonu, jeśli osłabienie obejmuje mięśnie oddechowe.

Postępowanie po przedawkowaniu

Podobnie jak w każdym przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie podtrzymujące. Jako odtrutkę po przedawkowaniu produktu leczniczego Yasnal można podać leki antycholinergiczne - aminy trzeciorzędowe, takie jak atropina. Zaleca się stopniowe, dożylnie podawanie siarczanu atropiny aż do osiągnięcia 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 akcji serca w przypadku podawania innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirołan. Nie wiadomo, czy donepezyl i (lub) jego metabolity można usunąć za pomocą dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu, antycholinesterazy; kod ATC: N06DA02

Mechanizm działania

Donepezylu chlorowodorek jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu rozkładającego acetylocholinę w mózgu. *In vitro* donepezylu chlorowodorek jest

ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinerazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Choroba Alzheimera

W badaniach klinicznych, u pacjentów z chorobą Alzheimera, podawanie raz na dobę dawek wynoszących 5 mg lub 10 mg donepezylu powodowało zahamowanie aktywności acetylocholinesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6% oraz 77,3% zmierzonej po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie acetylocholinesterazy (AChE) w czerwonych krwinkach przez donepezylu chlorowodorek jest skorelowane ze zmianami w skali ADAS-Cog, czulej skali, w której mierzy się wybrane aspekty poznawcze. Wpływ donepezylu chlorowodoru na przebieg podstawowej choroby neurologicznej nie był badany. Nie można zatem przypisywać donepezylowi żadnego wpływu na postęp choroby.

Skuteczność leczenia donepezylem badano w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających po 6 miesięcy oraz 2 badaniach trwających rok.

W sześciomiesięcznym badaniu klinicznym pod 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 i służąca do oceny ogólnego funkcjonowania) oraz Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (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:

Odpowiedź = Poprawa w skali ADAS-Cog o co najmniej 4 punkty
 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 pacjentów wg zamiaru leczenia n=365	Populacja pacjentów poddanych ocenie n=352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa przyjmująca donepezyl w dawce 5 mg	18% *	18% *
Grupa przyjmująca donepezyl w dawce 10 mg	21% *	22% **

* p< 0,05

** p< 0,01

Donepezyl powodował zależny od dawki, istotny statystycznie wzrost odsetka pacjentów, których uznano za odpowiadających na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu występowały 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 zbliżania się do stanu stacjonarnego. Stan zbliżony do stacjonarnego osiągnąć jest w ciągu około 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu i odpowiednie właściwości farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu doby.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie donepezylu chlorowodoru.

Dystrybucja

Donepezylu chlorowodorek wiąże się z białkami osocza u ludzi w około 95%. Stopień wiązania czynnego metabolitu 6-O-demetyldonepezylu z białkami osocza nie jest znany. Dystrybucja donepezylu chlorowodoru do różnych tkanek ciała nie została dokładnie poznana, jednakże w badaniu bilansu masy (ang. mass balance study) przeprowadzonym u zdrowych ochotników płci męskiej o zbliżonej masie ciała, po 240 godzinach od jednokrotnego podania 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego ^{14}C , około 28% znakowanego promieniotwórczo związku pozostało niewydalone. Oznacza to, że donepezylu chlorowodorek i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/Eliminacja

Donepezylu chlorowodorek jest wydalany z moczem zarówno w postaci niezmienionej, jak i metabolizowany przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego ^{14}C poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w postaci niezmienionej jako donepezylu chlorowodorek (30%), 6-O-demetyldonepezyl (11% - jedyny metabolit o działaniu podobnym do donepezylu chlorowodoru), N-tlenek cis-donepezylu (9%), 5-O-demetyldonepezyl (7%) oraz sprzężonego glukuronidu 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 donepezylu chlorowodoru 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 donepezylu chlorowodoru w osoczu. Nie prowadzono odpowiednich badań nad farmakokinetyką donepezylu u zdrowych osób w podeszłym wieku, pacjentów z chorobą Alzheimera ani pacjentów z otępieniem naczyniowym. Średnie stężenia leku w osoczu pacjentów były jednak zbliżone do wartości występujących u młodych, zdrowych ochotników.

Stężenia donepezylu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby były zwiększone; średnie wartości AUC były większe 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 związek ten (donepezyl) wywołuje niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne zgodne z jego 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 pewne działania klastogenne, w przypadku stężeń wyraźnie toksycznych oraz ponad 3000 razy większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. W teście mikrojąderkowym *in vivo* u myszy nie obserwowano żadnych działań klastogennych ani genotoksycznych.

W długoterminowych badaniach rakotwórczości nie stwierdzono działania rakotwórczego u szczurów ani myszy.

Donepezylu chlorowodorek nie wpływał na płodność u szczurów, nie wykazywał działania teratogennego u szczurów oraz królików, jednak podawany ciężarnym szczurom w dawkach 50 razy 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

5 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

Hydroksypropyloceluloza

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia kukurydziana

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry Y-1-7000 (tytanu dwutlenek, hypromeloza, makrogol).

10 mg, tabletki powlekane:

Rdzeń tabletki:

Hydroksypropyloceluloza

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia kukurydziana

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry 02B22462 Yellow (tytanu dwutlenek, hypromeloza, makrogol, żelaza tlenek żółty).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii laminowanej OPA/Aluminium/PVC i folii aluminiowej, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 28 i 84 tabletki powlekane.

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

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Yasnal, 5 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr 9932

Yasnal, 10 mg, tabletki powlekane: pozwolenie nr 9933

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.08.2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.10.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO