

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donesyn, 5 mg, tabletki powlekane
Donesyn, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Donesyn, 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 5,22 mg chlorowodoru donepezylu jednowodnego, co odpowiada 5 mg chlorowodoru donepezylu (Donepezili hydrochloridum), co odpowiada 4,56 mg donepezylu.

Donesyn, 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10,44 mg chlorowodoru donepezylu jednowodnego, co odpowiada 10 mg chlorowodoru donepezylu (Donepezili hydrochloridum), co odpowiada 9,12 mg donepezylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Donesyn, 5 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 91 mg laktozy.

Donesyn, 10 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 182 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Donesyn, 5 mg, tabletki powlekane

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wyżłobionym napisem D9EI z jednej strony i cyfrą 5 z drugiej strony.

Donesyn, 5 mg, tabletki powlekane

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wyżłobionym napisem D9EI z jednej strony i liczbą 10 z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Chlorowodorek donepezylu jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimer'a.

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 donepezylu chlorowodorku. Po ocenie klinicznej leczenia przez miesiąc dawką 5 mg na dobę, dawkę produktu można zwiększyć do 10 mg na dobę (podawaną raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki powyżej 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

W przypadku dawek, które nie mogą być zrealizowane/nie są praktyczne przy użyciu tej mocy tabletki, dostępne są inne moce tego produktu leczniczego.

Leczenie powinno być rozpoczęte i 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 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 donepezylem.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby

Ponieważ niewydolność nerek nie wpływa na klirens donepezylu chlorowodorku, 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 i umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki powinno odbywać się zgodnie z indywidualną tolerancją pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Dzieci i młodzież

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

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 Donesyn 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 chlorowodorku donepezylu 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 sukcynylocholino 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 innymi 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, przeżytym niedawno zawałem serca, bradyarytmiami) lub zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią, hipomagnezemią). Może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG).

Choroby przewodu pokarmowego

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

Choroby układu moczowo-płciowego

Cholinomimetyki mogą powodować niedrożność ujścia pęcherza moczowego, chociaż nie obserwowano tego w badaniach klinicznych z zastosowaniem donepezylu.

Choroby neurologiczne

Napady drgawkowe: Uważa się, że cholinomimetyki mogą w pewnym stopniu być przyczyną uogólnionych napadów drgawkowych, jednak drgawki jako takie mogą 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, w szczególności u pacjentów, którym jednocześnie podawano leki przeciwpsychotyczne. Objawami przedmiotowymi, które mogą dodatkowo występować są mioglobulinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta pojawiły się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na NMS lub pacjent ma wysoką gorączkę o niewyjaśnionym pochodzeniu bez dodatkowych objawów klinicznych NMS, leczenie należy przerwać.

Choroby płuc

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

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

Ciężka niewydolność wątroby

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

Śmiertelność w badaniach klinicznych dotyczących otępienia naczyniopochodnego

Przeprowadzono trzy 6-miesięczne badania kliniczne z udziałem pacjentów spełniających kryteria NINDS-AIREN prawdopodobnego lub możliwego otępienia naczyniopochodnego. Kryteria NINDSAIREN mają na celu umożliwienie zidentyfikowania 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 chlorowodorek 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 chlorowodorek.

Donesyn zawiera laktozę

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

Donesyn zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Donepezylu chlorowodorek i (lub) żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny i digoksyny u ludzi. Jednoczesne stosowanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm donepezylu chlorowodorek. Badania *in vitro* wykazały, że izoenzymy 3A4 cytochromu P450 oraz w mniejszym stopniu izoenzymy 2D6 biorą udział w metabolizmie

donepezylu. Badania *in vitro* wykazały, że ketokonazol oraz chinidyna, hamujące odpowiednio izoenzymy CYP3A4 oraz 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Zatem powyższe oraz pozostałe inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol oraz erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu u zdrowych ochotników, ketokonazol zwiększał średnie stężenia donepezylu o około 30%.

Leki pobudzające izoenzymy, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina oraz alkohol zmniejszają stężenie donepezylu.

Ponieważ stopień działania hamującego oraz pobudzającego nie jest znany, należy zachować ostrożność w wypadku podawania leków w takich skojarzeniach. Donepezylu chlorowodorek może zaburzać działanie leków o działaniu antycholinergicznym. Może wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania sukcyńlocholiny, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub 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, escytaalopram, 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 wykazały toksyczność okołoporodową i we wczesnym okresie po narodzinach wśród osesków (patrz punkt 5.3).. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Stosowanie produktu leczniczego Donesyn podczas ciąży jest przeciwwskazane, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Donepezyl przenika do mleka u szczurów. Brak danych dotyczących przenikania donepezylu chlorowodoru do ludzkiego mleka, nie prowadzono również badań z udziałem karmiących kobiet. Kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: 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 ($< 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja				
Zaburzenia psychiczne		Halucynacje** Pobudzenie** Agresywne zachowanie** Nietypowe sny i koszmary senne**				Zwiększone libido, Hiperseksualność
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia* Zawroty głowy Bezsenność	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny	Kamptokormia (<i>pleurothotonus</i> , objaw krzywej wieży w Pizie)
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowoprzedsiokowy 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 żołądkowe	Krwotok żołądkowojelitowy Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd				

Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni			Rabdomioliza * ***	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Zmęczenie Bóle				
Badania diagnostyczne			Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej we krwi			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Wypadki, w tym przewracanie się				

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

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

*** W przypadku niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Donesyn.

**** Rabdomioliza występowała niezależnie od złośliwego zespołu neuroleptycznego oraz była związana czasowo 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

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. 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 powierzchni 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 produktu leczniczego Donezyn 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 nietypowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości pracy serca w przypadku podawania innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirolan. Możliwość usuwania donepezylu i (lub) jego metabolitów przez dializę (hemodializę, dializę otrzewnową lub hemofiltrację) nie została zbadana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu; antycholinesteraza, kod ATC: N06DA02.

Mechanizm działania

Donepezylu chlorowodorek jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu rozkładającego acetylocholinę w mózgu. *In vitro* donepezylu chlorowodorek jest ponad 1000-krotnie silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinesteraza, enzym obecny głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Choroba Alzheimera

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

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

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

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

Pacjenci odpowiadający na leczenie = poprawa o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog, brak pogorszenia w skali CIBIC, brak pogorszenia w skali Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale.

	% pacjentów odpowiadających na leczenie	
	Populacja wg zamiaru leczenia 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

Wehłanianie

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

Pokarm nie wpływa na wehłanianie donepezylu chlorowodoru.

Dystrybucja

Donepezylu chlorowodorek wiąże się z białkami osocza 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 przeprowadzonym u zdrowych ochotników płci męskiej o zbliżonej masie ciała, po 240 godzinach od jednokrotnego podania 5 mg donepezylu chlorowodoru znaczonego ¹⁴C, 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 zarówno w postaci niezmienionej z moczem, jak i metabolizowany przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru znaczonego ¹⁴C, poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, wynosił odpowiednio 30% dla postaci niezmienionej (donepezylu chlorowodoru), 11% dla 6-O-demetyldonepezylu (jeden metabolit o działaniu podobnym do donepezylu chlorowodoru), 9% dla N-tlenku cis-donepezylu, 7% dla 5-O-demetyldonepezylu oraz 3% dla glukuronidu 5-O-demetyldonepezylu. Około 57% całkowitej dawki radioaktywnej substancji 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 stężenie donepezylu chlorowodoru w osoczu. Nie prowadzono odpowiednich badań nad farmakokinetyką donepezylu u zdrowych osób w wieku podeszłym ani pacjentów z chorobą Alzheimera, lub z demencją naczyniową. Jednakże średnie stężenia produktu w osoczu pacjentów były zbliżone do tych u młodych zdrowych ochotników.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że substancja wywiera niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne spójne z jej działaniem pobudzającym układ cholinergiczny (patrz punkt 4.9).

W badaniach mutacji komórek bakterii i ssaków donepezyl nie wykazywał właściwości mutagennych. W badaniach *in vitro* obserwowano działania klastogenne w przypadku stężeń powodujących toksyczność oraz ponad 3000-krotnie większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy nie obserwowano żadnych działań klastogennych ani genotoksycznych. W długoterminowych badaniach karcynogenności nie stwierdzono działania onkogenego u szczurów ani myszy.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Hypromeloza (E460)
Laktoza jednowodna
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172) - jedynie dla produktu leczniczego Donesyn, 10 mg, tabletki powlekane

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

Pudełka tekturowe zawierające blistry PVC/Aluminium po 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 lub 120 tabletek i blistry szpitalne (blister podzielny na dawki pojedyncze) (PVC/Aluminium) po 50 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Donesyn, 5 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 14804

Donesyn, 10 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 14799

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

12.08.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.11.2022