

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yasnal Q-Tab, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej
Yasnal Q-Tab, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Yasnal Q-Tab, 5 mg: każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 5,22 mg donepezylu chlorowodoru jednowodnego, co odpowiada 5 mg donepezylu chlorowodoru odpowiadającemu 4,56 mg donepezylu.

Yasnal Q-Tab, 10 mg: każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10,43 mg donepezylu chlorowodoru jednowodnego, co odpowiada 10 mg donepezylu chlorowodoru odpowiadającemu 9,12 mg donepezylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

	aspartam (E 951)	glukoza (dekstroza)	sacharoza
Yasnal Q-Tab, 5 mg	0,75 mg	0,30 mg	0,25 mg
Yasnal Q-Tab, 10 mg	1,50 mg	0,60 mg	0,50 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

5 mg: białe, okrągłe tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej ze ściętymi krawędziami, o średnicy około 5,5 mm.

10 mg: białe, okrągłe tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej ze ściętymi krawędziami, o średnicy około 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Yasnal Q-Tab jest wskazany w objawowym leczeniu łagodnej do umiarkowanej ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimerza.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli / pacjenci w podeszłym wieku

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

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza, który ma doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być dokonane zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem należy rozpoczynać tylko, jeśli pacjent ma opiekuna, który będzie regularnie kontrolował przyjmowanie produktu leczniczego. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować dopóty, dopóki utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie produktu leczniczego, dlatego ocena korzyści terapeutycznych donepezylu powinna być wykonywana regularnie. W przypadku ustania korzystnego działania terapeutycznego należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi pacjenta na donepezyl.

Po przerwaniu leczenia obserwowano stopniowe zmniejszanie się korzystnych efektów leczenia produktem leczniczym Yasnal Q-Tab.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek można stosować podobny schemat dawkowania, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ponieważ zaburzenia czynności nerek nie wpływają na klirens donepezylu chlorowodoru.

Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2) zwiększanie dawki powinno być dostosowane do indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Yasnal Q-Tab nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Yasnal Q-Tab należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed pójściem spać. Jeśli u pacjenta występują zaburzenia snu, w tym nietypowe sny, koszmary senne lub bezsenność (patrz punkt 4.8), można rozważyć przyjmowanie produktu Yasnal Q-Tab rano. Tabletkę należy umieścić na języku i odczekać, aż ulegnie ona rozpadowi, a następnie połknąć, popijając wodą lub bez popijania, w zależności od preferencji pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Znieczulenie

Donepezyl, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiotczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcyńlocholiny podczas znieczulenia.

Choroby układu krążenia

Z powodu działania farmakologicznego inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia). Powyższe działanie może być szczególnie istotne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi zaburzeniami przewodzenia 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 serca, bradyarytmiami) lub zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią, hipomagnezemią). Może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG).

Zaburzenia żołądka i jelit

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 donepezylu chlorowodorkiem nie wykazały jednak, w porównaniu z placebo, zwiększenia częstości występowania choroby wrzodowej ani krwawienia z przewodu pokarmowego.

Zaburzenia dróg moczowych i układu rozrodczego

Cholinomimetyki mogą powodować utrudnione wydalanie z pęcherza moczowego, mimo że nie było to obserwowane w badaniach klinicznych z donepezylem.

Zaburzenia neurologiczne

Napady drgawkowe: uważa się, że cholinomimetyki mogą wywoływać uogólnione drgawki. 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 kinazy fosfokreatynowej w surowicy, w szczególności u pacjentów, którym jednocześnie podawano leki przeciwpsychotyczne. Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobinurię (rabdomioliza) i ostrą 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 Q-Tab z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Śmiertelność w badaniach klinicznych otępienia naczyniowego

Przeprowadzono trzy badania kliniczne, trwające po 6 miesięcy, z udziałem osób spełniających kryteria NINDS-AIREN prawdopodobnego lub możliwego otępienia naczyniowego (ang. *vascular dementia*, VaD). Kryteria te zostały sformułowane w celu identyfikacji pacjentów, u których otępienie wydaje się być spowodowane wyłącznie przyczynami pochodzenia naczyniowego oraz w celu wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu odsetek zgonów wynosił 2/198 (1,0%) przy dawce 5 mg donepezylu chlorowodorku, 5/206 (2,4%) przy dawce 10 mg donepezylu chlorowodorku oraz 7/199 (3,5%) w przypadku placebo. W drugim badaniu odsetek zgonów wynosił 4/208 (1,9%) przy dawce 5 mg donepezylu chlorowodorku, 3/215 (1,4%) przy dawce 10 mg

donepezylu chlorowodoru oraz 1/193 (0,5%) w przypadku placebo. W trzecim badaniu odsetek zgonów wynosił 11/648 (1,7%) przy dawce 5 mg donepezylu chlorowodoru oraz 0/326 (0%) w przypadku placebo. Odsetek zgonów z połączonych trzech badań dotyczących otępienia naczyniowego w grupie otrzymującej donepezylu chlorowodorek (1,7%) był liczbowo wyższy niż w grupie placebo (1,1%), jednak różnica ta nie była statystycznie istotna. Większość zgonów u pacjentów przyjmujących donepezylu chlorowodorek lub placebo wynika prawdopodobnie z różnych przyczyn pochodzenia naczyniowego, których można się spodziewać w populacji pacjentów w podeszłym wieku, z chorobą naczyniową jako chorobą podstawową. Analiza wszystkich ciężkich zdarzeń naczyniowych niezakończonych zgonem lub zakończonych zgonem nie wykazała różnicy pod względem częstości występowania w grupie otrzymującej donepezylu chlorowodorek w porównaniu z placebo.

W zbiorczych badaniach choroby Alzheimera (n=4146) oraz, gdy te badania choroby Alzheimera połączono razem z badaniami innego rodzaju otępienia, w tym z otępieniem naczyniowym (całkowite n=6888), odsetek zgonów w grupie pacjentów otrzymujących placebo przewyższał liczbowo ten współczynnik w grupie pacjentów otrzymujących donepezylu chlorowodorek.

Produkt leczniczy Yasnal Q-Tab zawiera:

- *Aspartam (E 951)*
Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.
- *Glukozę (dekstroza)*
Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.
- *Sacharozę*
Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Donepezylu chlorowodorek 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 chlorowodoru. 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 obydwie 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 chlorowodorek może zaburzać działanie leków o działaniu przeciwocholinergicznym. Może również wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania sukcylocholiny, 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, moksyflokscyna)

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale wykazały toksyczność okołoi- i poporodową (patrz punkt 5.3). Nie jest znane ryzyko związane z zastosowaniem donepezylu u ludzi.

Nie należy stosować produktu leczniczego Yasnal Q-Tab w czasie ciąży, jeśli nie jest to wyraźnie konieczne.

Karmienie piersią

Donepezyl jest wydzielany do mleka samic szczura. Nie wiadomo, czy donepezylu chlorowodorek wydzielany jest do mleka ludzkiego i nie prowadzono badań u kobiet karmiących piersią, dlatego też kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność u zwierząt (patrz punkt 5.3). Jednakże brak odpowiednich danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Otępienie 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 dalszego prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych przez pacjentów przyjmujących donepezyl powinna być rutynowo oceniana przez lekarza prowadzącego leczenie.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: biegunka, kurcze 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 i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt				
Zaburzenia psychiczne		Omamy** Pobudzenie** Agresywne				Zwiększone libido, hiperseksualność

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
		zachowanie** Nietypowe sny i Koszmary senne**				
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 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 żołądkowe	Krwotok żołądkowo-jelitowy Choroba wrzodowa 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	Zmęczenie Ból				
Badania diagnostyczne			Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy			
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).

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

*** W przypadku niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby należy rozważyć odstawienie donepezylu.

**** Rbdomiolizę zgłaszano niezależnie od złośliwego zespołu neuroleptycznego i w ścisłym związku czasowym z rozpoczęciem leczenia donepezilem 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:

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

Objawy

Szacowana mediana dawki śmiertelnej donepezylu chlorowodoru po jedнокrotnym 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, 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 ogólne środki podtrzymujące czynności życiowe. Jako antidotum po przedawkowaniu produktu leczniczego Yasnal Q-Tab można podać leki przeciwcholinergiczne - 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 reakcje ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości akcji serca w przypadku podawania innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami przeciwcholinergicznymi, 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, głównej cholinesterazy w mózgu. *In vitro* donepezylu chlorowodorek jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Ołepienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych, u pacjentów z chorobą Alzheimera, podawanie raz na dobę dawek wynoszących 5 mg lub 10 mg donepezylu prowadziło do hamowania acetylocholinesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6% oraz 77,3% zmierzonego 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 zmianę przebiegu podłoża neuropatologicznego nie był badany. Nie można zatem przypisywać donepezylowi żadnego wpływu na postępowanie choroby.

Skuteczność leczenia ołepienia w chorobie Alzheimera donepezylem była badana w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających po 6 miesięcy oraz 2 badaniach trwających rok.

Podczas sześciomiesięcznego badania klinicznego, pod koniec leczenia donepezylem, przeprowadzono badanie z zastosowaniem trzech metod oceny skuteczności: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawcze), skali Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input - CIBIC+ (skala wrażenia zmiany oparta na klinicznym wywiadzie uwzględniająca ocenę opiekuna służącą 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 dbania o siebie).

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 obserwowano 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 osiągnięty 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 na zdrowych ochotnikach płci męskiej, po 240 godzinach od jednokrotnego podania 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego ¹⁴C, około 28% znakowanego promieniotwórczo związku pozostało niewydalone. Sugeruje to, że donepezylu chlorowodorek i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm i wydalanie

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 znakowanego ¹⁴C 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.

Inne szczególne grupy pacjentów

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.

Zaburzenia czynności nerek

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

Ekstensywne 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 testach 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

Mannitol (E 421)
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Aromat bananowy (maltodekstryna, dekstroza, sacharoza i guma arabska)
Aspartam (E 951)
Wapnia krzemian
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/PET/Aluminium, w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY, POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: pozwolenie nr 17945

10 mg: pozwolenie nr 17946

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.03.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.02.2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15.12.2022