

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donectil, 5 mg, tabletki powlekane
Donectil, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Donectil, 5 mg, tabletki powlekane:

Jedna tabletki powlekana zawiera 5 mg donepezylu chlorowodorku (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 4,56 mg donepezylu w postaci wolnej zasady.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 79,32 mg laktozy jednowodnej/tabletkę.

Donectil, 10 mg, tabletki powlekane:

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg donepezylu chlorowodorku (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 9,12 mg donepezylu w postaci wolnej zasady.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 158,64 mg laktozy jednowodnej/tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

5 mg: Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 7,5 mm.

10 mg: Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 9,3 mm z rowkiem po jednej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Donectil stosuje się w leczeniu objawowym łagodnej i średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimerera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe/osoby w podeszłym wieku

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg/dobę (dawkowanie raz na dobę). Przyjmowanie dawki 5 mg/dobę należy kontynuować przez okres co najmniej jednego miesiąca w celu oceny wczesnej odpowiedzi klinicznej oraz w celu osiągnięcia stężenia stacjonarnego chlorowodorku donepezylu. Po jednomiesięcznej ocenie klinicznej leczenia dawką 5 mg/dobę można zwiększyć dawkę produktu Donectil do 10 mg/dobę (dawkowanie raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg. W badaniach klinicznych nie badano dawek wyższych niż 10 mg/dobę.

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w przebiegu choroby Alzheimera. Rozpoznanie powinno być przeprowadzone zgodnie z uznanymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylu można rozpocząć tylko przy zapewnionej regularnej kontroli przyjmowania leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo będzie z niego wynikała korzyść terapeutyczna dla pacjenta. Dlatego wymagana jest regularna ocena korzyści klinicznej ze stosowania donepezylu.

W przypadku braku oznak działania terapeutycznego należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na donepezyl.

Po zaprzestaniu przyjmowania, obserwuje się stopniowe cofanie się korzystnych efektów działania produktu Donectil.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, gdyż klirens donepezylu nie jest zmieniony w tym schorzeniu.

Z uwagi na możliwość zwiększonej ekspozycji na działanie donepezylu u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki powinno być uzależnione od indywidualnej tolerancji leku. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ma wskazania do stosowania produktu Donectil u dzieci.

Sposób podawania

Donectil należy przyjmować doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed snem.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania chlorowodoru donepezylu u pacjentów z ciężką postacią otępienia w chorobie Alzheimera, z innymi rodzajami otępienia lub z innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. związanymi z procesami starzenia).

Znieczulenie: Chlorowodorek donepezylu, który jest inhibitorem cholinesterazy, może wzmacniać działanie leków pochodnych sukcylocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego do zwiótkowania mięśni.

Choroby układu krążenia: Działanie farmakologiczne inhibitorów cholinesterazy może zwiększać napięcie nerwu błędnego i wpływać na częstość akcji serca (np. powodować bradykardię). Może być to szczególnie istotne w przypadku pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub z zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, na przykład z blokiem zatokowo-przedsionkowym lub przedsionkowo-komorowym.

Zgłaszano przypadki omdleń i napadów drgawek. U tych pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku serca lub długich zahamowań zatokowych.

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

Choroby układu pokarmowego: U pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzeń przewodu pokarmowego, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) należy zebrać dokładny wywiad dotyczący dolegliwości ze strony układu pokarmowego. W badaniach klinicznych donepezylu nie stwierdzono jednak wzrostu częstości występowania choroby wrzodowej lub krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu z placebo.

Choroby układu moczowopłciowego: Chociaż cholinomimetyki mogą powodować utrudnienie odpływu moczu z pęcherza moczowego, w badaniach klinicznych donepezylu takiego działania nie zaobserwowano.

Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (ZZN): ZZN jest potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem, charakteryzującym się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zmianami stanu świadomości i zwiększeniem stężenia fosfokinazy kreatyniny w osoczu. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ZZN związane ze stosowaniem donepezylu, szczególnie u pacjentów stosujących jednocześnie leki przeciwpsychotyczne. Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobinurię (rabdomioliza) i ostrą niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta pojawiają się objawy charakterystyczne dla ZZN lub niewyjaśniona, wysoka gorączka bez dodatkowych objawów klinicznych ZZN, należy przerwać leczenie.

Choroby układu nerwowego: Napady drgawek: Uważa się, że cholinomimetyki mogą w pewnym stopniu być przyczyną uogólnionych napadów drgawkowych, jednak występowanie drgawek może być również objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Choroby płuc: Z uwagi na działanie cholinomimetyczne inhibitorów cholinesterazy należy zachować ostrożność przy stosowaniu ich u pacjentów z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

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

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

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinni go przyjmować pacjenci cierpiący na rzadkie dziedziczne schorzenia nietolerancji galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Śmiertelność w badaniach klinicznych nad otępieniem naczyniowym

Przeprowadzono trzy badania kliniczne, które trwały 6 miesięcy, z udziałem osób spełniających kryteria NINDS-AIREN dotyczące występowania otępienia naczyniowego (ON): prawdopodobne ON oraz możliwe ON. Kryteria NINDS-AIREN zostały opracowane w celu selekcji pacjentów, których otępienie jest związane wyłącznie z podłożem naczyniowym i wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu wskaźnik śmiertelności wyniósł 2/198 (1,0%) dla chlorowodoru donepezylu 5 mg, 5/206 (2,4%) dla chlorowodoru donepezylu 10 mg i 7/199 (3,5%) dla placebo. W drugim badaniu wskaźniki śmiertelności wynosiły 4/208 (1,9%) dla chlorowodoru donepezylu 5 mg, 3/215 (1,4%) dla chlorowodoru donepezylu 10 mg i 1/193 (0,5%) dla placebo. W trzecim badaniu wskaźniki śmiertelności wyniosły 11/648 (1,7%) dla chlorowodoru donepezylu 5 mg i 0/326 (0%) dla placebo. Średni wskaźnik śmiertelności dla wszystkich trzech badań ON w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu (1,7%) był liczbowo wyższy niż w grupie przyjmującej placebo (1,1%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Większość zgonów pacjentów przyjmujących zarówno chlorowodorek donepezylu, jak i placebo, spowodowana była przyczynami o charakterze naczyniowym, spodziewanymi w badanej populacji (pacjenci w podeszłym wieku z chorobą naczyniową). Analiza wszystkich ciężkich zdarzeń naczyniowych ze skutkiem śmiertelnym lub bez skutku śmiertelnego nie wykazała różnicy w częstości występowania tych zdarzeń w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

Zbiorcze wyniki badań nad chorobą Alzheimera (n=4146) oraz badań nad chorobą Alzheimera i innych badań nad otępieniem, w tym badań nad otępieniem naczyniowym (sumarycznie n=6888), wskazują, że wskaźnik śmiertelności w grupach placebo liczbowo przewyższał wskaźnik w grupach przyjmujących chlorowodorek donepezylu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek donepezylu ani żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny lub digoksyny u ludzi. Jednoczesne podawanie digoksyny lub cymetydyny z chlorowodorkiem donepezylu nie ma wpływu na jego metabolizm. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że w metabolizmie donepezylu uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 – 3A4 i, w mniejszym stopniu, 2D6. W badaniach interakcji pomiędzy lekami przeprowadzonych *in vitro* wykazano, że ketokonazol i chinidyna, będące inhibitorami odpowiednio CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Dlatego te i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu prowadzonym z udziałem zdrowych ochotników podanie ketokonazolu zwiększało średnie stężenie donepezylu o około 30%. Induktory enzymów, jak np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina czy alkohol mogą obniżać stężenie donepezylu. Ponieważ nie jest znana wielkość działania hamującego lub indukującego, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych leków z donepezylem. Chlorowodorek donepezylu może wchodzić w interakcje z lekami o działaniu antycholinergicznym. Istnieje również możliwość działania synergicznego przy jednoczesnym stosowaniu takich leków, jak sukcyńlocholina, inne środki blokujące połączenia nerwowo-mięśniowe lub inne leki o działaniu antycholinergicznym lub beta-blokery mające wpływ na przewodzenie pobudzeń w sercu.

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

Leki 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 jest wystarczających danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego natomiast stwierdzono szkodliwy wpływ na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Donepezylu nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Donepezyl jest wydzielany z mlekiem szczurów. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany z mlekiem ludzkim. Brak jest wyników badań z udziałem kobiet w okresie laktacji. Dlatego kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

Płodność

Patrz punkt 5.3.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Otępienie może powodować zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponadto, donepezyl może wywoływać odczucie zmęczenia, zawroty głowy i kurcze mięśni, głównie na początku leczenia lub przy zwiększaniu dawki. Lekarz prowadzący powinien regularnie oceniać zdolność pacjentów z chorobą Alzheimera przyjmujących donepezyl do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane częściej niż w pojedynczych przypadkach są wymienione w poniższej tabeli i uszeregowane wg. klasyfikacji układów i narządów oraz wg. częstości występowania:

Układy/narządy	Bardzo częste ($\geq 1/10$)	Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadkie ($< 1/10000$)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt				
Zaburzenia psychiczne		Omamy** Pobudzenie**				Zwiększone libido Hiperseksualność

		Zachowanie agresywne** Niezwyczajne sny i koszmary senne**				
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenie* Zawroty głowy Bezsenność	Napady drgawek*	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 Dolegliwości brzuszne	Krwawienie z przewodu pokarmowego Wrzody żołądka i dwunastnicy			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni			Rabdomioliza* ***	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Zmęczenie Ból				
Badania diagnostyczne			Nieznaczny wzrost stężenia kinazy kreatynowej			

			w surowicy			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Wypadki, w tym przewracanie się				

* U pacjentów, u których wystąpiło omdlenie lub napad drgawek należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku serca lub długich zahamowań zatokowych (patrz punkt 4.4).

** Omamy, niezwykle sny, koszmary senne, pobudzenie i zachowanie agresywne ustępowały pod wpływem zmniejszenia dawki lub odstawienia leku.

*** W przypadkach zaburzeń czynności wątroby o niewyjaśnionej etiologii należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Donecil.

**** Rabdomiolizę notowano niezależnie od złośliwego zespołu neuroleptycznego i w ścisłym związku czasowym z rozpoczęciem leczenia donepezylem lub zwiększeniem jego dawki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do 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

Szacunkowa mediana dawki śmiertelnej chlorowodorku donepezylu po podaniu pojedynczej dawki doustnej u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 i 32 mg/kg mc., czyli w przybliżeniu odpowiednio 225 i 160 razy więcej niż najwyższa zalecana u ludzi dawka 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy stymulacji cholinergiczej, takie jak: zmniejszenie ruchów samoistnych, przyjmowanie pozycji leżącej na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, depresja oddechowa, ślinotok, zwężenie źrenic, pęczkowe drżenie mięśni i obniżona temperatura powierzchni ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może spowodować przełom cholinergiczny, charakteryzujący się silnymi nudnościami, wymiotami, wzmożonym ślinieniem i potliwością, bradykardią, niedociśnieniem tętniczym, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest narastające osłabienie mięśni, mogące doprowadzić do zgonu jeśli obejmuje mięśnie oddechowe.

Jak w każdym przypadku przedawkowania, należy podjąć ogólne leczenie objawowe podtrzymujące czynności życiowe. Trzeciorzędowe leki przeciwcholinergiczne, jak np. atropina, mogą być stosowane jako antidotum w przypadkach przedawkowania donepezylu. Zaleca się stopniowe podawanie dożylnie siarczanu atropiny w stopniowo zwiększanych dawkach: dawka początkowa 1,0 do 2,0 mg dożylnie, kolejne dawki w zależności od odpowiedzi klinicznej. Opisywano atypowe reakcje w postaci zmiany ciśnienia krwi i częstości pracy serca przy stosowaniu innych środków cholinomimetycznych podawanych jednocześnie z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, jak np. glikopirołan. Nie wiadomo, czy możliwe jest usunięcie z organizmu chlorowodorku donepezylu i/lub jego metabolitów poprzez zastosowanie dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw otępieniu, inhibitory acetylocholinesterazy, kod ATC: N06DA02.

Chlorowodorek donepezylu jest specyficznym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu biorącego udział w rozkładzie acetylocholíny w zakończeniach nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Chlorowodorek donepezylu jest *in vitro* ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinesterazy niż butyrylocholinesterazy, enzymu występującego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów cierpiących na otępienie w chorobie Alzheimera, podawanie pojedynczych dawek dobowych chlorowodoru donepezylu w wysokości 5 mg i 10 mg powodowało w stanie stacjonarnym zahamowanie aktywności acetylocholinesterazy (mierzonej w błonach erytrocytów) o 63,6% oraz o 77,3% jeśli pomiaru dokonywano po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie aktywności acetylocholinesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez chlorowodorek donepezylu koreluje ze zmianami wyników w skali ADAS-cog – skali o wysokiej czułości badającej wybrane przejawy zdolności poznawczych. Nie zbadano wpływu chlorowodoru donepezylu na zmianę przebiegu podstawowego schorzenia neurologicznego. Nie można więc uważać, że chlorowodorek donepezylu ma jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

Skuteczność leczenia chlorowodorkiem donepezylu badano w czterech kontrolowanych badaniach z zastosowaniem placebo: w 2 badaniach trwających 6 miesięcy oraz w 2 badaniach trwających 1 rok.

W badaniach trwających 6 miesięcy skuteczność donepezylu oceniano przy użyciu trzech kryteriów: skali ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) – ocena zdolności poznawczych, CIBIC-Plus (Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) – ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza z uwzględnieniem opiekuna oraz skali ADL/CDR (Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale) – skali oceny zdolności do funkcjonowania w społeczeństwie i w domu, do kontynuowania zainteresowań, utrzymywania higieny osobistej.

Jako kryterium pozytywnej odpowiedzi pacjenta uznano: co najmniej 4 punktową poprawę stanu klinicznego w skali ADAS-Cog oraz brak pogorszenia w skali CIBIC i ADL/CDR.

	Pacjenci, u których zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (%)	
	Pacjenci, którzy przystąpili do leczenia (ITT) n=365	Pacjenci, którzy ukończyli badanie n=352
Grupa przyjmująca placebo	10%	10%

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

* p<0,05

** p<0,01

Chlorowodorek donepezylu wykazywał proporcjonalną do dawki pozytywną odpowiedź kliniczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po upływie około 3-4 godzin po podaniu doustnym. Stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą wzrasta proporcjonalnie do dawki. Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 70 godzin, wskutek czego podawanie wielokrotnych dawek raz na dobę prowadzi do stopniowego zbliżania się do stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny jest osiągnięty w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu i związana z nim aktywność farmakodynamiczna wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Przyjmowanie posiłków nie ma wpływu na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

Dystrybucja: Chlorowodorek donepezylu w około 95% wiąże się z białkami osocza. Nieznany jest stopień związania z białkami osocza aktywnego metabolitu, 6-O-demetylodonepezylu. Nie przeprowadzono badań dystrybucji chlorowodoru donepezylu w różnych tkankach, jednak w badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej, 240 godzin po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C nie odzyskano około 28% znakowanego węgla. Wyniki te sugerują, że chlorowodorek donepezylu i/lub jego metabolity pozostają w organizmie przez okres dłuższy niż 10 dni.

Metabolizm/Eliminacja: Chlorowodorek donepezylu jest wydalany w niezmienionej postaci z moczem, jak również metabolizowany przez układ cytochromu P450 do licznych metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C procentowy rozkład znakowanej dawki w osoczu był następujący: niezmieniony chlorowodorek donepezylu (30%), 6-O-demetylodonepezyl (11% - jedyny metabolit o aktywności podobnej do chlorowodoru donepezylu), cis-N-tlenek donepezylu (9%), 5-O-demetylodonepezyl (7%) i 5-O-demetylodonepezyl sprzężony z kwasem glukuronowym (3%). Około 57% całkowitej podanej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskano z moczu (17% w postaci niezmienionego donepezylu), a 14,5% odzyskano z kału, co sugeruje, że biotransformacja i wydalanie z moczem są głównymi drogami wydalania leku. Brak jest danych wskazujących na obieg chlorowodoru donepezylu i/lub jego metabolitów w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

Okres półtrwania donepezylu w osoczu wynosi około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają istotnego klinicznie wpływu na stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki donepezylu u zdrowych osób w wieku podeszłym ani u pacjentów z otępieniem typu Alzheimer'a lub otępieniem naczyniowym, jednak średnie stężenie w osoczu u tych pacjentów było zbliżone do wartości uzyskanych u młodych, zdrowych ochotników.

Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby charakteryzowali się podwyższonym stężeniem stanu stacjonarnego chlorowodoru donepezylu; AUC średnio o 48%, zaś C_{max} średnio o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach eksperymentalnych wykazały, że związek wywiera niewiele działań poza zamierzonym działaniem farmakologicznym, którym jest stymulacja cholinergiczna. (patrz punkt 4.9). Donepezyl nie wykazywał działania mutagennego w testach mutagenności przeprowadzanych na komórkach bakterii i ssaków. W stężeniach, przekraczających ponad 3000 razy stężenie stacjonarne w osoczu, a więc ewidentnie toksycznych dla komórek, obserwowano *in vitro* pojawienie się działania klastogennego. W teście mikrojądrowym wykonywanym *in vivo* u myszy nie zaobserwowano działania klastogennego ani innych działań genotoksycznych. Długoterminowe badania karcynogenności, zarówno u myszy, jak i u szczurów nie wykazały działania onkogenego.

Chlorowodorek donepezylu nie wpływa na płodność szczurów i nie wykazuje działania teratogennego u szczurów i królików, jednak podawany ciężarnym szczurom w dawce 50-krotnie przewyższającej dawkę stosowaną u ludzi, wpływa nieznacznie na liczbę martwych urodzeń i przeżycie we wczesnym okresie po urodzeniu (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, hydroksypropyloceluloza, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian.

Otoczka:

Opadry White: HPMC 2910/hypromeloza 5 cP (E 464), tytanu dwutlenek (E171), glikol propylenowy, talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium

Wielkości opakowań:

5 mg: 14, 28, 42, 56, 84, 98, 112 tabletek powlekanych.

10 mg: 14, 28, 42, 56, 84, 98, 112 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: 15140
10 mg: 15141

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 luty 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 lipca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.10.2022