

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donectil ODT, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Donectil ODT, 10 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej:

Każda tabletki ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 10 mg donepezylu chlorowodoru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: aspartam, laktoza jednowodna suszona rozpyłowo 262,5 mg, sodu cytrynian bezwodny 15,0 mg, potasu polakrilina 40,00 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Donectil ODT, 10 mg:

Okrągłe, płaskie tabletki o ukośnie ściętych brzegach, barwy białej do kremowej, z wytłoczoną cyfrą „10” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt Donectil ODT tabletki stosuje się w leczeniu objawowym łagodnej i średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

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). Tabletkę należy umieścić na języku i odczekać aż rozpuści się w ustach. Następnie należy ją połknąć popijając wodą lub bez popijania, w zależności od preferencji pacjenta. Dawkę 5 mg/dobę należy stosować co najmniej przez miesiąc, co pozwoli ocenić najwcześniejszą kliniczną odpowiedź na lek i umożliwi ustalenie się stężenia stacjonarnego donepezylu chlorowodoru we krwi. Po miesięcznej ocenie klinicznej leczenia dawką 5 mg/dobę, dawkę donepezylu chlorowodoru można zwiększyć do 10 mg/dobę (w jednej dawce dobowej). Maksymalna zalecana dawka

dobowa wynosi 10 mg. Dawki większe niż 10 mg/dobę nie były testowane w badaniach klinicznych.

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 donepezylem można rozpocząć tylko przy zapewnionej regularnej kontroli przyjmowania leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak będzie korzystne dla pacjenta. 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 obserwuje się stopniowe zanikanie korzystnych efektów działania produktu Donectil ODT.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby:

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdyż wydalanie donepezylu chlorowodoru nie zależy od sprawności nerek.

Z uwagi na możliwość zwiększonej ekspozycji na działanie donepezylu u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2) zaleca się zwiększenie dawki w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania produktu Donectil ODT u dzieci.

Sposób podawania

Donectil ODT 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 ODT rano.

Jeśli uzyskanie pożądanej dawki przy użyciu produktu o tej mocy nie jest możliwe lub nie jest praktyczne, można zastosować produkt o innej mocy.

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 donepezylu chlorowodoru pacjentów z ciężką postacią otępienia w chorobie Alzheimera, z innymi rodzajami otępienia lub z innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. związanym z procesami starzenia).

Znieczulenie: Donepezylu chlorowodorek, jako inhibitor cholinesterazy, może wzmacniać działanie leków pochodnych sukcyńlocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego do zwiótczenia 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 odstępek 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: Pacjenci z grup podwyższonego ryzyka rozwoju choroby wrzodowej, tzn. osoby z chorobą wrzodową w wywiadzie lub leczone obecnie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), powinni być monitorowani pod kątem ewentualnych objawów. W badaniach klinicznych donepezylu chlorowodorkiem nie stwierdzono jednak zwiększonej, w porównaniu do placebo, częstości zapadania na chorobę wrzodową lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

Choroby układu moczowo-płciowego: Chociaż cholinomimetyki mogą utrudniać odpływ moczu z pęcherza moczowego, w badaniach klinicznych donepezylu chlorowodorkiem 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 mioglobiniurię (rabdomioliza) i ostrą niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta pojawią 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 drgawki jako takie mogą być również objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

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

Należy unikać równoczesnego podawania produktu Donectil ODT z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

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

Ten produkt leczniczy zawiera aspartam (E 951).

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem 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 prawdopodobnego, możliwego otępienia naczyniowego (ON). Kryteria NINDS-AIREN zostały opracowane w celu selekcji pacjentów, których otępienie ma wyłącznie podłoże naczyniowe 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 wskaźnik śmiertelności wyniósł 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 wskaźnik śmiertelności wyniósł 11/648 (1,7%) dla donepezylu 5 mg i 0/326 (0%) dla placebo. Średni wskaźnik śmiertelności dla wszystkich trzech badań ON w grupie przyjmującej donepezylu chlorowodorek (1,7%) był liczbowo wyższy niż w grupie placebo (1,1%); jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. Większość zgonów pacjentów przyjmujących zarówno donepezylu chlorowodorek, 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 donepezylu chlorowodorek.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek donepezylu ani żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny i 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 przeprowadzanych *in vitro* badaniach interakcji pomiędzy lekami 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 znany stopień hamowania lub pobudzania, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych leków z donepezylem. Donepezylu chlorowodorek może wchodzić w interakcje z lekami o działaniu antycholinergicznym. Istnieje również możliwość działania synergicznego przy jednoczesnym stosowaniu leków, takich jak sukcynylocholina, inne leki blokujące

połączenia nerwowo-mięśniowe, inne leki o działaniu antycholinergicznym lub beta-adrenolityki wpływające 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 przeciwpachotyczne (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, stwierdzono natomiast szkodliwy wpływ na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu leczniczego Donectil ODT nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Donepezyl jest wydzielany w mleku szczurów. Nie wiadomo, czy donepezylu chlorowodorek jest wydzielany z mlekiem ludzkim, gdyż brak 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

Donepezylu chlorowodorek wywiera niewielki lub mały wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Otępienie może zaburzać zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. 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 mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8. Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych należy biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

Działania niepożądane zgłaszane częściej niż w pojedynczych przypadkach wymieniono w poniższej tabeli i uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania.

Układy/narządy	Bardzo częste (≥1/10)	Częste (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt częste (≥1/1000 do <1/100)	Rzadkie (≥1/10 000 do <1/100)	Bardzo rzadkie (<1/10 000)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt				
Zaburzenia psychiczne		Omamy** Pobudzenie** Zachowanie agresywne ** Niezwyczajne sny i koszmary senne**				Zwiększone libido, Hiperseksualność
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenie* Zawroty głowy Bezsenność	Napad 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 Zaburzenia 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 bloku serca lub długich zahamowań zatokowych (patrz punkt 4.4).

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

*** W przypadkach zaburzeń czynności wątroby o niewyjaśnionej etiologii należy rozważyć odstawienie produktu Donectil ODT.

**** 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Szacunkowa mediana dawki śmiertelnej donepezylu chlorowodoru 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, depresję układu oddechowego, ślinotok, zwężenie źrenic, pęczkowe drżenie mięśni i obniżona temperatura 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. Po przedawkowaniu produktu Donectil ODT można zastosować trzeciorzędowe leki przeciwcholinergiczne, jak np. atropina. Zaleca się stopniowe podawanie dożylnie siarczanu atropiny w stopniowo zwiększanych dawkach: początkowa dawka 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 po podaniu innych środków cholinomimetycznych jednocześnie z czwartorzędowymi lekami przeciwcholinergicznymi, jak np. glikopirolanem. Nie wiadomo, czy możliwe jest usunięcie

donepezylu chlorowodoru i/ lub jego metabolitów poprzez dializę (hemodializę, dializę otrzewnową lub hemofiltrację).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

Donepezylu chlorowodorek jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu biorącego udział w rozkładzie acetylocholin w zakończeniach nerwowych w ośrodkowym układzie nerwowym. Donepezylu chlorowodorek 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 wielkości 5 lub 10 mg powodowało w stanie stacjonarnym zahamowanie aktywności acetylocholinesterazy (mierzonej na błonach erytrocytów) o odpowiednio 63,6% i 77,3%, jeśli pomiaru dokonywano po podaniu dawki. Wykazano, że inhibicja acetylocholinesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez donepezylu chlorowodorek koreluje ze zmianami wyników ADAS-cog - skali o wysokiej czułości badającej wybrane przejawy zdolności poznawczych. Nie zbadano wpływu donepezylu chlorowodoru na przebieg podstawowej choroby neurologicznej. Nie można więc uważać, że donepezyl ma jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

Skuteczność leczenia donepezylu chlorowodorkiem oceniano w czterech kontrolowanych badaniach placebo, z których 2 badania trwały 6 miesięcy, a dwa - 1 rok.

W badaniu klinicznym trwającym 6 miesięcy skuteczność donepezylu oceniano przy użyciu trzech kryteriów: skali ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale) - ocena zdolności poznawczych, skali CIBIC-plus (Clinical Interview Based Impresion of Change with Caregiver Input) - ogólna ocena funkcjonowania pacjenta, dokonana przez lekarza z uwzględnieniem opiekuna oraz skali ADL/CDR (Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale) - ocena zdolności funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym, zainteresowań i dbałości o higienę osobistą).

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 donepezylu chlorowodorek 5 mg	18%*	18%*
Grupa przyjmująca donepezylu chlorowodorek 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezylu chlorowodorek wywoływał statystycznie znamienne, zależny od dawki wzrost odsetka pacjentów ocenianych jako pozytywnie reagujący na leczenie.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po upływie 3 do 4 godzin po podaniu doustnym. Stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą wzrasta proporcjonalnie do dawki. Okres półtrwania wynosi około 70 godzin, stąd 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 donepezylu chlorowodoru w osoczu i związana z nim aktywność farmakodynamiczna wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Przyjmowanie posiłków nie ma wpływu na wchłanianie donepezylu chlorowodoru.

Dystrybucja: Donepezylu chlorowodorek w około 95% wiąże się z białkami osocza. Stopień związania z białkami osocza aktywnego metabolitu 6-O-demetyldonepezylu jest nieznan. Dystrybucja donepezylu chlorowodoru w różnych tkankach ciała nie była szczegółowo badana. Jednakże w badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników płci męskiej o zbliżonej masie ciała, po 240 godzinach od podania pojedynczej dawki 5 mg znakowanego izotopem węgla ^{14}C chlorowodoru donepezylu, około 28% znakowanego związku pozostało w organizmie. To sugeruje, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/eliminacja: Donepezylu chlorowodorek jest wydalany w postaci niezmięnionej z moczem i metabolizowany przez układ cytochromu P450 do licznych metabolitów, z których nie wszystkie zidentyfikowano. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego izotopem ^{14}C procentowy rozkład znakowanej dawki w osoczu był następujący: niezmienny donepezylu chlorowodorek (30%), 6-O-demetyldonepezyl (11% – jedyny metabolit o aktywności podobnej do donepezylu chlorowodoru), cis-N-tlenek donepezylu (9%), 5-O-demetyldonepezyl (7%) i 5-O-demetyldonepezyl sprzężony z kwasem glukuronowym (3%). Około 57% całkowitej podanej dawki znakowanej radioaktywnie odzyskano z moczu (17%) w postaci niezmięzonego donepezylu), a 14,5% - z kału, co sugeruje, że biotransformacja i wydalanie z moczem są głównymi drogami wydalania leku. Brak danych wskazujących na krążenie jelitowo-wątrobowe donepezylu chlorowodoru i (lub) jego metabolitów.

Okres półtrwania donepezylu w osoczu wynosi około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają istotnego klinicznie wpływu na stężenie donepezylu chlorowodoru w osoczu. Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki donepezylu u zdrowych

osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera 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 donepezylu chlorowodoru, AUC średnio o 48%, a 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 przeprowadzonych 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* nie zaobserwowano działania klastogennego ani innych działań genotoksycznych. Długotrwałe badania rakotwórczości, zarówno u myszy, jak i u szczurów, nie wykazały działania onkogennego.

Donepezylu chlorowodorek nie wpływa na płodność szczurów i nie wykazuje działania teratogennego u szczurów i królików, jednak podawany ciężarnym szczurom w dawce 50-krotnie przekraczającej 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

Potasu polakrilina
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna suszona rozpyłowo
Sodu cytrynian bezwodny
Aspartam (E951)
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Kwas solny do ustalania pH

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

Blistry PVC/Aclar/Aluminium i Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku zawierające 7, 10, 14 tabletek.

Wielkość opakowań:

7, 28, 30, 50, 56, 60, 98 i 120 tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU:

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praga 7

Republika Czeska

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

Donectil ODT, 10 mg: 17972

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 marca 2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022-10-31