

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donepex, 5 mg, tabletki powlekane
Donepex, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 5 mg zawiera 5 mg donepezylu chlorowodorku.
Każda tabletki powlekana 10 mg zawiera 10 mg donepezylu chlorowodorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
każda tabletki 5 mg zawiera 25 mg laktozy (w postaci jednowodnej),
każda tabletki 10 mg zawiera 50 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki powlekane są okrągłe, obustronnie wypukłe.
Tabletki 5 mg mają barwę żółtą.
Tabletki 10 mg mają barwę białą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Donepex jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimer.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa to 5 mg, 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 dawkę 5 mg na dobę, dawkę produktu leczniczego Donepex można zwiększyć do 10 mg raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg na dobę. Dawki powyżej 10 mg na dobę nie były oceniane klinicznie.

Po przerwaniu leczenia obserwowano stopniowe zmniejszanie się korzystnych skutków leczenia produktem leczniczym Donepex. Nie stwierdzono efektu z odbicia po nagłym przerwaniu leczenia.

Dzieci:

Produkt leczniczy Donepex nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

W 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.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Donepex należy przyjmować doustnie, 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 Donepex rano.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na donepezylu chlorowodorek, pochodne piperydyny bądź na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Donepex jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie powinno być 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 należy 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.

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

Znieczulenie: Donepezyl, jako inhibitor cholinoesterazy, może nasilać zwiótczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcyńlocholiny stosowane w trakcie znieczulenia ogólnego do zwiótczenia mięśni (patrz punkt 4.5).

Choroby sercowo-naczyniowe: Z uwagi na działanie farmakologiczne, inhibitory cholinoesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia). Może to być szczególnie istotnie u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

Istnieją doniesienia o omdleniach i drgawkach. Podczas badania takich pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego.

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

niewyrównaną niewydolnością serca, przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego, bradyarytmiami) lub zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią, hipomagnezemią). Może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG).

Choroby układu pokarmowego: Pacjenci o zwiększonym ryzyku rozwoju wrzodów trawiennych, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani w kierunku objawów choroby wrzodowej.

Badania kliniczne z donepezylem 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 donepezylem.

Choroby neurologiczne: Napady drgawkowe: Uważa się, że cholinomimetyki mogą przyczyniać się do uogólnionych napadów drgawkowych, jednak drgawki jako takie mogą być również objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neurleptic 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 mioglobinuria i ostra niewydolność nerek (objawy wynikające z rabdomiolizy). Jeśli u pacjenta pojawiały 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 cholinestrazy pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Nie należy stosować donepezylu jednocześnie z innymi inhibitorami cholinoesterazy, agonistami bądź antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby: Brak danych dotyczących stosowania donepezylu 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 NINDS-AIREN 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.

Zbiórce 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.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Donepezylu chlorowodorek ani żaden z jego metabolitów nie hamują metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny i digoksyny u ludzi. 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 *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 obydwa izoenzymy (tj. CYP3A4 i CYP2D6), takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina oraz alkohol zmniejszają stężenie donepezylu. Jak wynika z badań *in vitro* donepezyl przy stężeniach istotnych klinicznie wykazuje niewielkie bezpośrednie działanie hamujące na izoenzymy CYP2B6, CYP2C8 oraz CYP2C19 lub nie ma takiego działania.

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 przeciwocholinergicznym. Może wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania suksynylocholiny, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub agonistów cholinergicznym, lub leków beta-adrenolitycznych wpływających na układ przewodzący serca.

W badaniach *in vitro* donepezyl nie był substratem glikoproteiny P.

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 przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna)

Leki przeciwarytmiczne 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 danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w ciąży.

Badania prowadzone na ciężarnych szczurach otrzymujących dawki około 80-krotnie większe niż dawki podawane ludziom oraz na królikach otrzymujących dawki 50-krotnie większe niż dawki dla ludzi, nie wykazały działania teratogennego. Jednakże w badaniu, w którym ciężarnym szczurom podawano dawki 50-krotnie większe niż dawki dla ludzi od 17. dnia ciąży do 20. dnia po porodzie, obserwowano niewielkie zwiększenie częstości urodzeń martwych płodów i niewielkie zmniejszenie przeżywalności młodych do 4. dnia po porodzie. Podobnego działania nie obserwowano po mniejszej badanej dawce, około 15-krotnie większej niż dawki dla ludzi. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Stosowanie donepezylu 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 dalszego 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość 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		Omamy** Pobudzenie** Agresywne zachowanie** Nietypowe sny** 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 zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy		Polimorficzny częstokurcz komorowy, w tym częstokurcz typu <i>torsade de pointes</i> ; wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia żołądkowe	Krwotok żołądkowo-jelitowy Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalnie 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 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).

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

*****Należy rozważyć odstawienie produktu Donepex w przypadku wystąpienia niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby.**

******Rabdomiolizę notowano 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 Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309 strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana średnia śmiertelna dawka 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 donepezylu można podać leki antycholinergiczne – aminy trzeciorzędowe, takiej jak atropina. Zaleca się stopniowe dożylne podawanie siarczanu atropiny, aż do osiągnięcia działania: dawka początkowa 1,0 do 2,0 mg dożylne oraz kolejne dawki w zależności od reakcji klinicznej. Obserwowano atypowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości pracy serca w przypadku podawania innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędownymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirołan. 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; antycholinoesterazy,
kod ATC: N06DA02

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 butyrylocholinoesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Alzheimera, podawanie raz dziennie dawek dobowych 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. 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 przebieg podstawowej choroby neurologicznej nie był badany. Nie można zatem przypisywać donepezylowi żadnego wpływu na rozwój choroby.

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

W sześciomiesięcznym badaniu klinicznym na koniec leczenia donepezylem przeprowadzono badanie z zastosowaniem trzech metod oceny skuteczności: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawczej), 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 Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (Podskala Codziennych Czynności Klinicznej Skali Oceny Ośpienia – 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 donepezylu 5 mg	18%*	18%*
Grupa donepezylu 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezylu chlorowodorek w sposób statystycznie istotny i zależny od dawki zwiększa odsetek pacjentów zaliczonych do grupy odpowiadającej na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Maksymalne stężenie produktu 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 osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu około 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenia donepezylu chlorowodoru w osoczu i związane z tym właściwości farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu doby.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie 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 o zbliżonej masie ciała, po 240 godzinach od jedнокrotnego podania 5 mg donepezylu chlorowodoru znaczonego ^{14}C , około 28 % znakowanego promieniotwórczo związku pozostało niewydalone. Oznacza to, że donepezylu chlorowodorek i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/Eliminacja: Donepezylu chlorowodorek jest wydalany w postaci niezmienionej z moczem, jak i metabolizowany przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po jedнокrotnym podaniu dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru

znaczono ^{14}C , poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w postaci niezmienionej, jako donepezylu chlorowodorek (30%), 6-O-demetylodonepezyl (11% - jedyny metabolit o działaniu podobnym do donepezylu chlorowodoru), N-tlenek cis-donepezylu (9%), 5-O-demetylodonepezyl (7%) oraz glukuronid 5-O-demetylodonepezyl (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności stwierdzono w moczu (17% jako donepezyl w postaci niezmienionej) oraz 14,5% w kale, co wskazuje na biotransformację i wydalanie z moczem jako główne drogi eliminacji. Brak danych wskazujących na krążenie jelitowo-wątrobowe donepezylu chlorowodoru i (lub) któregośkolwiek z jego metabolitów. Stężenia donepezylu w osoczu zmniejszają się wraz z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

Płeć, rasa oraz palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie istotnego wpływu na 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 vivo* obserwowano działania klastogenne w przypadku stężeń powodujących toksyczność oraz ponad 3000-krotnie większych stężeń niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy nie obserwowano żadnych działań klastogennych ani gentoksycznych. W długoterminowych badaniach karcynogenności nie stwierdzono działania onkogennego u szczurów ani u myszy.

Donepezylu chlorowodorek nie wpływał na płodność u szczurów, nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i 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

W skład rdzenia tabletki wchodzi: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, hypromeloza, magnezu stearynian.

W skład otoczki tabletki wchodzi: Opadry HP White (makrogol, tytanu dwutlenek (E171), talk, alkohol poliwinylowy).

Otoczka tabletek 5 mg zawiera dodatkowo lak żółcieni chinolinowej (E104).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy o pojemności 30 mL, z zakrętką polipropylenową z odrywanym pierścieniem gwarancyjnym i ze środkiem pochłaniającym wilgoć w pojemniku, w tekturowym pudełku.

W jednym pojemniku znajduje się 28 tabletek powlekanych.

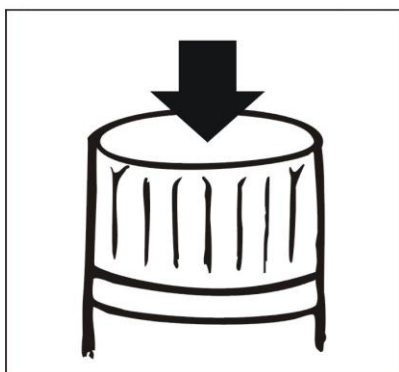
Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające 28 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

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

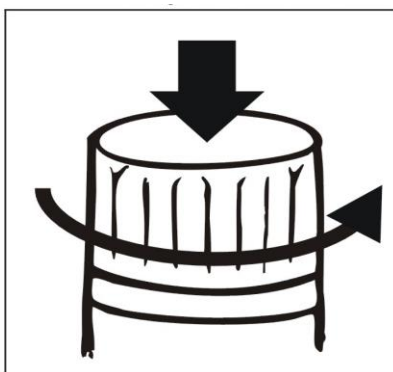
W celu ochrony leku przed dostępem dzieci, zakrętka pojemnika zaopatrzona jest w pierścień gwarancyjny i mechanizm blokady odkręcania.

Należy postępować zgodnie z poniższymi rysunkami w celu prawidłowego otwarcia opakowania:

① WCIŚNAĆ MOCNO
ZAKRĘTKĘ



② WCIŚNIĘTĄ ZAKRĘTKĘ
PRZEKRĘCIĆ O PÓŁ
OBROTU



Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celon Pharma S.A.
ul. Ogrodowa 2A, Kielpin
05-092 Łomianki
tel.: +48 22 75 15 933,
e-mail: info@celonpharma.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Donepex 5 mg: Pozwolenie nr 10559
Donepex 10 mg: Pozwolenie nr 10560

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.12.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO