

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donecept, 5 mg, tabletki powlekane
Donecept, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Donecept, 5 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodorek donepezylu jednowodny odpowiadający 5 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*).

Donecept, 10 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletka powlekana zawiera chlorowodorek donepezylu jednowodny odpowiadający 10 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Donecept, 5 mg, tabletka powlekana zawiera 92,5 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Donecept, 10 mg, tabletka powlekana zawiera 185 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Donecept, 5 mg, tabletka powlekana biała, okrągła i obustronnie wypukła z wytłoczeniem „DZ 5” po jednej stronie.

Donecept, 10 mg, tabletka powlekana bladożółta, okrągła i obustronnie wypukła z wytłoczeniem „DZ 10” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Donecept jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli/osoby w podeszłym wieku

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg na dobę (w jednorazowej dawce). Dawkę 5 mg powinno się utrzymywać przez okres co najmniej jednego miesiąca, co pozwala na wystarczającą ocenę skuteczności leczenia i uzyskanie stężenia stacjonarnego chlorowodoru donepezylu. Po jednomiesięcznej ocenie klinicznej leczenia dawką 5 mg na dobę, dawka produktu leczniczego Donecept może zostać zwiększona do 10 mg na dobę (w jednorazowej dawce). Maksymalna zalecana dawka dobową to 10 mg. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie były przebadane klinicznie.

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno zostać postawione w oparciu

o zaakceptowane wytyczne (np. DSM IV, ICD 10). Terapia donepezylem powinna być rozpoczynana, jeśli opiekun pacjenta będzie mógł nadzorować regularne przyjmowanie leku przez chorego. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować tak długo, jak występują korzyści z leczenia dla pacjenta. Z tego względu konieczna jest regularna ocena kliniczna działania donepezylu.

Przerwanie leczenia należy rozważyć wtedy, gdy nie stwierdza się już działania leczniczego. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

Po odstawieniu leczenia obserwuje się stopniowe ustępowanie korzystnych efektów działania donepezylu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Ten sam schemat dawkowania należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ w tych warunkach klirens chlorowodoru donepezylu nie jest zakłócony.

W związku ze zwiększoną ekspozycją u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2), dawka powinna być zwiększana w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Donecept nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Donecept 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 Donecept rano.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania donepezylu u pacjentów z ciężką postacią otępienia w chorobie Alzheimer'a, innymi rodzajami otępienia lub innymi typami zaburzeń pamięci (np. zaburzenia pamięci związane z procesami starzenia).

Znieczulenie ogólne

Donepezyl jako inhibitor cholinesterazy prawdopodobnie nasila działanie leków zwiotczających mięśnie, pochodnych sukcynylocholiny, stosowanych podczas znieczulenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

W związku z działaniem farmakologicznym, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość pracy serca (np. bradykardia). Może to być szczególnie ważne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego (ang. sick sinus syndrome) lub innymi zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

Obserwowano także omdlenie i napady drgawkowe. Podczas badania pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i *torsade de pointes* (patrz punkty 4.5 i 4.8). Zaleca się ostrożność u pacjentów z wydłużeniem odstępu QTc w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym, u pacjentów leczonych lekami wpływającymi na odstęp

QTc lub u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca (np. niewyrównana niewydolność serca, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, bradyarytmie) lub zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia). Może być wymagane monitorowanie kliniczne (EKG).

Choroby żołądka i jelit

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby wrzodowej, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być monitorowani w kierunku objawów choroby wrzodowej. W badaniach klinicznych nie stwierdzono aby donepezyl zwiększał w porównaniu do placebo ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej, bądź krwawień z przewodu pokarmowego.

Układ moczowo-płciowy

Chociaż nie obserwowano tego w badaniach klinicznych donepezylu, leki o działaniu cholinomimetycznym mogą spowodować niedrożność ujścia pęcherza moczowego.

Stany neurologiczne

Napady drgawkowe: przypuszcza się, że leki cholinomimetyczne mogą przyczyniać się do wystąpienia uogólnionych napadów drgawkowych. Nie mniej jednak skłonność do napadów drgawkowych może być także objawem choroby Alzheimerera.

Cholinomimetyki mogą potencjalnie nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

W związku ze stosowaniem donepezylu bardzo rzadko zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego, potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością autonomicznego układu nerwowego, zaburzeniami świadomości i zwiększonym stężeniem fosfokinazy kreatynowej w surowicy, w szczególności u pacjentów, którym jednocześnie podawano leki przeciwpsychotyczne. Objawami przedmiotowymi, które mogą dodatkowo występować są mioglobulinuria i ostra niewydolność nerek (objawy wynikające z rabdomiolizy). Jeśli u pacjenta wystąpiły objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na NMS lub pacjent ma wysoką gorączkę o niewyjaśnionym pochodzeniu, bez dodatkowych objawów klinicznych NMS, leczenie należy przerwać.

Choroby układu oddechowego

Ze względu na działanie cholinomimetyczne, inhibitory cholinoesterazy powinny być ostrożnie przepisywane pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Należy unikać jednoczesnego przyjmowania donepezylu z innymi inhibitorami acetylocholinoesterazy, agonistami i antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Śmiertelność w badaniach klinicznych otępienia naczyniopochodnego

W trzech badaniach klinicznych, trwających 6 miesięcy, badano pacjentów wg kryteriów NINDS-AIREN z prawdopodobnym lub możliwym otępieniem naczyniopochodnym (VaD – ang. Vascular Dementia). Kryteria NINDS-AIREN zostały opracowane do identyfikacji pacjentów, których otępienie wydaje się mieć wyłącznie przyczyny naczyniowe i wyłącza pacjentów z chorobą Alzheimerera. W pierwszym badaniu, współczynniki umieralności wynosiły 2/198 (1,0%) w przypadku chlorowodoru donepezylu 5 mg, 5/206 (2,4%) w przypadku chlorowodoru donepezylu 10 mg i 7/199 (3,5%) w przypadku placebo. W drugim badaniu współczynniki umieralności wynosiły 4/208 (1,9%) w przypadku chlorowodoru donepezylu 5mg, 3/215 (1,4%) w przypadku chlorowodoru donepezylu 10 mg i 1/193 (0,5%) w przypadku placebo. W trzecim badaniu współczynniki umieralności wynosiły 11/648 (1,7%) w przypadku chlorowodoru donepezylu 5 mg i 0/326 (0%) w przypadku placebo. Współczynnik umieralności w trzech badaniach połączonych VaD w grupie chlorowodoru donepezylu (1,7%) był liczbowo większy niż w grupie placebo (1,1%), jednak ta

różnica nie była znacząca statystycznie. Większość zgonów u pacjentów przyjmujących chlorowodorek donepezylu lub placebo była rezultatem różnych przyczyn naczyniowych, które mogłyby być oczekiwane w tej populacji pacjentów w podeszłym wieku z zasadniczą chorobą naczyniową. Analiza wszystkich zdarzeń naczyniowych niezakończonych zgonem i śmiertelnych nie wykazała różnicy w częstości ich występowania w grupie chlorowodoru donepezylu w porównaniu do grupy placebo.

Zbiórce wyniki badań nad chorobą Alzheimera (n=4 146) oraz badań nad chorobą Alzheimera i innych badań nad otępieniem, w tym badań nad otępieniem naczyniowym (całkowite n=6 888), wskazują, że współczynnik umieralności w grupach placebo liczbowo przewyższał ten współczynnik w grupach przyjmujących chlorowodorek donepezylu.

Substancja pomocnicza

Laktoza

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

Chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity nie hamują metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny lub digoksyny u ludzi. Metabolizm chlorowodoru donepezylu nie jest zaburzany przy jednoczesnym przyjmowaniu digoksyny lub cymetydyny. Badania *in vitro* pokazują, że izoenzymy 3A4 cytochromu P450 oraz w mniejszym stopniu izoenzymy 2D6 biorą udział w metabolizmie donepezylu. Badania dotyczące interakcji lekowych przeprowadzone *in vitro* wykazały, że ketokonazol i chinidyna, hamujące odpowiednio izoenzymy CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Dlatego też, leki te, jak również inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna mogą hamować metabolizm donepezylu.

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, ketokonazol powodował zwiększenie średnich stężeń donepezylu o około 30%. Leki powodujące indukcję enzymów, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol mogą powodować zmniejszenie stężenia donepezylu. Ponieważ nie zostało określone znaczenie procesów inhibicji i indukcji, takie połączenia leków powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności. Chlorowodorek donepezylu może wchodzić w interakcje z lekami o działaniu antycholinergicznym. Może wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania sukcynylocholiny, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe lub agonistów układu cholinergicznego, lub beta-adrenolityków, które działają na układ przewodzący serca.

Po podaniu donepezylu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i *torsade de pointes*.

Należy zachować ostrożność, gdy donepezyl jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc i może być wymagane monitorowanie kliniczne (EKG). Przykłady obejmują:

Leki przeciwartymiczne klasy IA (np. chinidyna)

Leki przeciwartymiczne klasy III (np. amodaron, sotalol)

Niektóre leki przeciwdepresyjne (np. citalopram, escitalopram, amitryptylina).

Inne leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, sertyndol, pimozyd, zyprazydon)

Niektóre antybiotyki (e.g. 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 natomiast stwierdzono toksyczny wpływ na okres okołourodzeniowy i pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie zostało określone. Produktu leczniczego Donecept nie wolno stosować podczas ciąży, chyba że jest to bezwzględnie wskazane.

Karmienie piersią

Donepezyl przenika do mleka u szczurów. Nie wiadomo czy chlorowoderek donepezylu przenika do mleka ludzkiego, nie prowadzono również badań z udziałem kobiet karmiących. Z tego względu kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Otępienie może powodować zaburzenie zdolności do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponadto donepezyl może powodować zmęczenie, zawroty głowy i skurcze mięśni, szczególnie na początku leczenia lub w trakcie zmiany dawki. Z tego powodu lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać zdolność pacjenta stosującego donepezyl do prowadzenia pojazdów lub obsługi skomplikowanych maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są biegunka, skurcze mięśni, zmęczenie, wymioty i bezsenność.

Działania niepożądane obserwowane w więcej niż pojedynczych przypadkach zostały wyszczególnione poniżej, wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania została zdefiniowana w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), 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		częste przeziębienia				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		jadłowstręt				
Zaburzenia psychiczne		omamy ² , pobudzenie ² , zachowania agresywne ² , nietypowe sny, koszmary ²				zwiększone libido, hiperseksualność
Zaburzenia układu nerwowego		omdlenia ¹ , zawroty głowy, bezsenność	napady padaczkowe ¹	objawy pozapiramidowe	złośliwy zespół neuroleptyczny	kamptokormia (<i>pleurothotonus</i>) objaw krzywej wieży w Pizie)
Zaburzenia serca			bradykardia	blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy		polimorficzny częstoskurcz komorowy, w tym <i>torsade de pointes</i> : wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie
Zaburzenia	biegunka	wymioty,	krwawienia z			

żołądka i jelit	nudności	zaburzenia żołądkowe	przewodu pokarmowego, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, nadmierne wydzielanie śliny			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zaburzenia czynności wątroby włącznie z zapaleniem wątroby ³		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		skurcze mięśni			Rabdomioli -za ⁴	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból głowy	uczucie zmęczenia, ból				
Badania diagnostyczne			nieznaczne zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy			
Urazy i zatrucia		Wypadki, w tym upadki				

¹ U pacjentów, u których wystąpiło omdlenie lub napad drgawek należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku serca lub długich okresów zahamowania zatokowego (patrz punkt 4.4).

² Po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leczenia obserwowano ustąpienie omamów, nietypowych snów, koszmarów, pobudzenia i zachowań agresywnych.

³ Należy rozważyć przerwanie podawania leku Donecept w przypadku wystąpienia niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby.

⁴ Odnotowano przypadki rabdomiolizy występujące niezależnie od złośliwego zespołu neuroleptycznego związane bezpośrednio z czasowym rozpoczęciem kuracji donepezylem lub ze zwiększeniem 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](https://smz.ezdrowie.gov.pl) internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana średnia, śmiertelna dawka chlorowodorku donepezylu po podaniu doustnym pojedynczej dawki u myszy i szczurów wynosi odpowiednio - 45 i 32 mg/kg mc. lub około 225 i 160 razy więcej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi, tj. 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki oznaki stymulacji cholinergiczej, które obejmowały zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, spowolniony oddech, ślinotok, zwężenie źrenic, drganie pęczkowe mięśni i obniżenie temperatury ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinoesterazy, może spowodować przełom cholinergiczny, który objawia się nasilonymi nudnościami, wymiotami, ślinotokiem, poceniem się, bradykardią, spadkiem ciśnienia krwi, utrudnieniem oddychania, zapaściami i drgawkami. Narastające osłabienie mięśni, jeżeli będzie dotyczyło mięśni oddechowych, może w konsekwencji spowodować śmierć.

Tak jak w innych przypadkach przedawkowania, należy zastosować środki ogólne, podtrzymujące funkcje życiowe. Trzeciorzędowe leki przeciwcholinergiczne, tj. atropina mogą być stosowane jako antidotum w przypadkach przedawkowania produktu leczniczego Donecept. Zaleca się podanie dożylnie siarczanu atropiny w stopniowo zwiększanej dawce: początkowo 1 mg do 2 mg dożylnie, kolejne dawki w zależności od klinicznej odpowiedzi pacjenta.

Odnotowano nietypowe zmiany w ciśnieniu tętniczym krwi i częstości pracy serca w przypadku zastosowania innych cholinomimetyków jednocześnie z czwartorzędnymi lekami przeciwcholinergicznymi np. z glikopirolanem. Nie wiadomo czy chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą być usuwane przy pomocy dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw otępieniu, antycholinoesteraza.
Kod ATC: N 06 DA 02

Mechanizm działania

Chlorowodorek donepezylu jest specyficznym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy, głównej cholinoesterazy w mózgu. W badaniach *in vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinoesterazy niż butyrylocholinoesterazy, enzymu występującego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otępienie w chorobie Alzheimer

U pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimer, uczestniczących w badaniach klinicznych, podanie pojedynczych dawek dobowych 5 mg lub 10 mg donepezylu, związane było z zahamowaniem aktywności acetylocholinoesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6% i 77,3%, mierzonych po podaniu leku. Zahamowanie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w czerwonych krwinkach po podaniu chlorowodorku donepezylu, korelowało ze zmianami w czulej skali ADAS-Cog, która mierzy wybrane elementy aktywności poznawczej. Chlorowodorek donepezylu nie był badany pod kątem wpływu na zmianę przebiegu neuropatologii choroby. Dlatego też, donepezylu nie można uznać za środek mający wpływ na postęp choroby.

Skuteczność leczenia otępienie w chorobie Alzheimer donepezylem została oceniona w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z czego dwa badania trwały 6 miesięcy, a pozostałe dwa trwały 1 rok.

W 6-miesięcznym badaniu klinicznym, na koniec leczenia donepezylem skuteczność terapii oceniano na podstawie łącznych wyników trzech testów: skali ADAS-Cog (ocena zdolności poznawczych), skali CIBIC - the Clinician Interview Basic Impression of Change with Caregiver Input (ocena zdolności ogólnego funkcjonowania) i Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (ocena zdolności przystosowania do funkcjonowania w społeczeństwie, w warunkach domowych, ocena zainteresowań i dbałości o siebie).

Pacjenci, którzy spełnili wymienione poniżej warunki, zostali uznani za grupę pacjentów odpowiadających na leczenie.

Odpowiedź na leczenie = Poprawa o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog.

Brak pogorszenia wyniku CIBIC.

Brak pogorszenia wyniku Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale.

	% pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie	
	Leczenie zaplanowane n=365	Grupa oceniana n=352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa-Donepezyl 5 mg	18%*	18%*
Grupa-Donepezyl 10 mg	21%**	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Stosowanie donepezylu powodowało zależny od dawki znamienny statystycznie wzrost odsetka pacjentów zaliczonych do grupy odpowiadającej na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Najwyższe stężenie leku w osoczu obserwuje się od 3 do 4 godzin po podaniu doustnym. Stężenie w osoczu i pole powierzchni pod krzywą stężenia w czasie wzrasta proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, dlatego też wielokrotne podawanie pojedynczych dawek dobowych powoduje stopniowe osiągnięcie stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu około 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu, a także związane z tym parametry farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu doby.

Spożycie posiłku nie wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu w około 95% wiązany jest z białkami osocza. Nieznany jest stopień wiązania się z białkami osocza aktywnego metabolitu 6-O-desmetyldonepezylu. Dystrybucja chlorowodoru donepezylu w różnych tkankach organizmu nie została jednoznacznie określona. Jednakże w badaniach nad metabolizmem leku, przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, 240 godzin po podaniu jednorazowej dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego węglem ^{14}C nie odzyskano około 28% podanego znacznika. Należy przypuszczać, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą pozostać w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/Eliminacja

Chlorowodorek donepezylu jest wydalany zarówno z moczem w postaci niezmienionej, jak również metabolizowany poprzez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po podaniu chlorowodoru donepezylu w pojedynczej dawce 5 mg znakowanej węglem ^{14}C , radioaktywność osocza, wyrażona jako procent podanej dawki, dotyczyła przede wszystkim niezmienionego chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-desmetyldonepezylu

(11%-jedyny metabolit, który wykazuje aktywność podobną do chlorowodoru donepezylu), N-tlenku cis- donepezylu (9%), 5-O-desmetylodonepezylu (7%) i związanego z glukuronidem 5-O-desmetylodonepezylu (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności wykryto w moczu (17% donepezylu w postaci niezmienionej) oraz 14,5% w kale, co może wskazywać, że biotransformacja i wydalanie z moczem są głównymi drogami eliminacji. Brak danych, które wskazywałyby istnienie krążenia wątrobowo-jelitowego chlorowodoru donepezylu i (lub) jakiegokolwiek jego metabolitu.

Stężenia donepezylu w osoczu zmniejszają się wraz z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie znaczącego wpływu na stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu. Farmakokinetyka donepezylu nie była formalnie badana, ani u osób zdrowych w podeszłym wieku, ani u pacjentów z chorobą Alzheimera, czy też pacjentów z otępieniem pochodzenia naczyniowego. Nie mniej jednak, średnie stężenia leku w osoczu pacjentów były podobne do tych u zdrowych młodych ochotników.

Pacjenci z łagodnym do średniego stopniem zaburzeń czynności wątroby mieli zwiększone stężenie donepezylu w stanie stacjonarnym. U tych pacjentów średnia wartość AUC zwiększyła się o 48% a średnia wartość C_{max} o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach o szerokim zasięgu prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych, wykazano, że związek ten wywołuje niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne spójne z jego działaniem stymulującym układ cholinergiczny (patrz punkt 4.9). Donepezyl nie wykazuje działania mutagennego w badaniach mutacji komórek bakterii i ssaków. W badaniach *in vitro* obserwowano działania klastogenne w przypadku stężeń ewidentnie toksycznych dla komórek oraz ponad 3000 razy wyższych niż stężenia w osoczu, w stanie stacjonarnym. Nie obserwowano żadnych działań klastogennych ani genotoksycznych w badaniu *in vivo* na modelu mikrojąderkowym u myszy. W długoterminowych badaniach nad karcynogennością nie stwierdzono działania onkogennego u szczurów ani myszy.

Chlorowodorek donepezylu nie wpływał na płodność u szczurów i nie miał działania teratogennego u szczurów i królików, ale miał niewielki wpływ na zwiększenie częstości martwych porodów i zmniejszenie przeżywalności młodych, jeżeli podawany był ciężarnym samicom szczura w dawkach 50-krotnie przekraczających dawki stosowane u ludzi (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

5 mg:

Opadry II 85F18378 White
Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)

10 mg:

Opadry II 85F32120 Yellow
Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium.
Pojemnik HDPE z nakrętką LDPE/HDPE.

Wielkości opakowań:

Blister: 7, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 98, 100 lub 120 tabletek powlekanych.

Pojemnik na tabletki: 28, 30, 100 i 250 tabletek powlekanych.

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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1, 220 Hafnarfjörður, Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: 15197

10 mg: 15198

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 marca 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.03.2015

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

29.06.2024