

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donepezil SaneXcel, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 5 mg donepezylu chlorowodorku, co odpowiada 4,56 mg donepezylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
86,69 mg laktozy na tabletkę powlekaną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane produktu leczniczego Donepezil SaneXcel, 5 mg są białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, o średnicy 7,0 mm ± 0,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tabletki produktu leczniczego Donepezil SaneXcel są wskazane w leczeniu objawowym łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimer'a.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli/Osoby w podeszłym wieku:

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg/dobę (dawkowanie raz na dobę). Produkt leczniczy Donepezil SaneXcel należy przyjmować doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed udaniem się na spoczynek.

W przypadku zaburzeń snu, w tym nietypowych snów, koszmarów sennych lub bezsenności (patrz punkt 4.8), można rozważyć przyjmowanie produktu leczniczego Donepezil SaneXcel rano. Dawkę 5 mg/dobę należy utrzymywać 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/dobę, dawka produktu leczniczego Donepezil SaneXcel może zostać zwiększona do 10 mg/dobę (dawkowanie raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg.

W badaniach klinicznych nie badano dawek większych, niż 10 mg/dobę.

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimer'a. Rozpoznanie powinno być przeprowadzone zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem należy rozpocząć tylko

wtedy, jeśli dostępny jest opiekun, który będzie regularnie nadzorował przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzyść terapeutyczna dla pacjenta. Dlatego należy regularnie oceniać korzyści kliniczne ze stosowania donepezylu. Gdy nie ma oznak działania terapeutycznego należy rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na donepezyl.

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe zmniejszanie się korzystnych efektów działania produktu leczniczego Donepezil SaneXcel.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby:

Podobny schemat dawkowania można stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdyż ten stan nie wpływa na klirens donepezylu chlorowodoru.

Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycję na produkt leczniczy u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki należy przeprowadzać zgodnie z indywidualną tolerancją pacjenta. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Donepezil SaneXcel u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Donepezil SaneXcel jest przeciwwskazany u pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na donepezylu chlorowodorek, pochodne piperidyny 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 Alzheimera, z innymi rodzajami otępienia ani z innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. pogorszenie funkcji poznawczych związane z procesami starzenia).

Znieczulenie: Donepezyl, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiotczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcynylocholiny stosowane w trakcie znieczulenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego: Z uwagi na działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia). Potencjał tego działania może być szczególnie ważny dla pacjentów z „zespołem chorego węzła zatokowego” lub innymi zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-predsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

Zgłaszano przypadki omdleń i napadów drgawek. Podczas badania pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku sercowego lub długich zahamowań zatokowych.

Po wprowadzeniu donepezylu 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 u pacjentów ze stwierdzonym wcześniej wydłużeniem odstępu QTc lub z wydłużeniem odstępu QTc stwierdzonym 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 przewodu pokarmowego: U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wrzodów, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), należy monitorować występujące objawy. W badaniach klinicznych donepezylu nie stwierdzono jednak zwiększenia częstości zapadania na chorobę wrzodową lub krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu z placebo.

Choroby układu moczowo-płciowego: Choć w badaniach klinicznych donepezylu nie zaobserwowano takiego działania, cholinomimetyki mogą powodować utrudnienie odpływu moczu z pęcherza moczowego, ale w badaniach klinicznych donepezylu nie zaobserwowano takiego działania.

Choroby neurologiczne: Drgawki: Uważa się, że cholinomimetyki mogą w pewnym stopniu wywoływać uogólnione napady drgawkowe. Jednak występowanie napadów drgawkowych może być również objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *neuroleptic malignant syndrome*, NMS): W związku ze stosowaniem donepezylu bardzo rzadko zgłaszano występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego, potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się hipertermią, sztywnością mięśni, niestabilnością autonomicznego układu nerwowego, zaburzeniami świadomości i zwiększonym stężeniem fosfokinazy kreatynowej w surowicy, w szczególności u pacjentów, którym jednocześnie podawano leki przeciwpsychotyczne. Objawami przedmiotowymi, które mogą dodatkowo występować są mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta pojawiły 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 cholinesterazy pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Donepezil SaneXcel z innymi inhibitorami acetylocholinoesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby: Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Śmiertelność w badaniach klinicznych dotyczących otępienia naczyniopochodnego

Przeprowadzono trzy badania kliniczne, trwające 6 miesięcy, z udziałem osób spełniających kryteria NINDS-AIREN, dotyczące prawdopodobnego lub możliwego występowania otępienia naczyniowego (ang. *vascular dementia*, VaD). Kryteria NINDS-AIREN zostały opracowane w celu identyfikacji pacjentów, których otępienie ma wyłącznie podłoże naczyniowe oraz wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu wskaźnik śmiertelności wyniósł 2/198 (1,0%) dla donepezylu chlorowodoru 5 mg, 5/206 (2,4%) dla donepezylu chlorowodoru 10 mg i 7/199 (3,5%) dla placebo. W drugim badaniu wskaźniki śmiertelności wynosiły 4/208 (1,9%) dla donepezylu chlorowodoru 5 mg, 3/215 (1,4%) dla donepezylu chlorowodoru 10 mg i 1/193 (0,5%) dla placebo. W trzecim badaniu wskaźniki śmiertelności wyniosły 11/648 (1,7%) dla donepezylu chlorowodoru 5 mg i 0/326 (0%) dla placebo. Średni wskaźnik śmiertelności dla wszystkich trzech badań VaD w grupie przyjmującej donepezylu chlorowodorek (1,7%) był liczbowo wyższy niż w grupie przyjmującej 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 populacji pacjentów w podeszłym wieku z chorobą naczyniową. Analiza wszystkich ciężkich zdarzeń naczyniowych zakończonych, lub nie, zgonem, nie wykazała różnicy w częstości występowania tych zdarzeń w grupie przyjmującej donepezylu chlorowodorek w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

Zbiórcze 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.

Laktoza

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczym i inne rodzaje interakcji

Donepezylu chlorowodorek i (lub) żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny lub 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%. Induktory enzymów, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol, mogą zmniejszać stężenie donepezylu. Ponieważ stopień działania hamującego oraz pobudzającego nie jest znany, należy zachować ostrożność w wypadku stosowania leków w takich skojarzeniach. Donepezylu chlorowodorek może wchodzić w interakcje z lekami o działaniu antycholinergicznym. Istnieje również możliwość działania synergicznego przy jednoczesnym stosowaniu takich leków, jak sukcyntylocholina, inne środki blokujące połączenia nerwowo-mięśniowe, inne leki o działaniu przeciwocholinergicznym lub leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mające wpływ na przewodzenie pobudzeń w sercu.

W przypadku stosowania donepezylu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i *torsade de pointes*. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania donepezylu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają odstępn QTc i może być wymagane monitorowanie kliniczne (EKG). Przykłady obejmują:

Leki przeciwwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna)

Leki przeciwwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol)

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

Inne leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, sertindol, pimozyd, zyprzydon)

Niektóre antybiotyki (np. klarytromycyna, erytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w ciąży

Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale wykazały toksyczność okołoporodową i na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Nie należy stosować produktu leczniczego Donepezil SaneXcel w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią:

Donepezyl przenika do mleka u szczurów. Nie wiadomo, czy donepezylu chlorowodorek przenika do mleka ludzkiego i nie ma badań dotyczących stosowania u kobiet w okresie laktacji. Dlatego kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Otepienie może powodować zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów lub wpływać na zdolność obsługiwanie maszyn. Ponadto, donepezyl może powodować zmęczenie, zawroty głowy i kurcze mięśni, głównie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Możliwość prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjentów przyjmujących donepezyl powinna być rutynowo oceniana przez lekarza.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

Działania niepożądane zgłaszane częściej niż w pojedynczych przypadkach zostały wymienione poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: 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 ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządowych	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt				
Zaburzenia psychiczne		Omamy** Pobudzenie** Agresywne zachowanie** Nietypowe sny i koszmary senne**				Zwiększone libido Hiperseksualność
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenie* Zawroty głowy Bezsennność	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny	Kamptokormia (<i>pleurothotonus</i> , objaw krzywej wieży w Pizie)
Zaburzenia			Bradykardia	Blok		Polimorficzny

serca				zatokowo- przedsionkowy Blok przedsionkowo- komorowy		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	Krwawienie z przewodu pokarmowego Wrzody żołądka i dwunastnicy Nadmierne wydzielanie śliny			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd				
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze mięśni			Rabdomioliza ▲	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Zmęczenie Ból				
Badania diagnostyczne			Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej we krwi			
Urazy i zatrucia		Wypadki, w tym upadki				

* Przy badaniu pacjentów w związku z wystąpieniem omdlenia lub napadu drgawek należy wziąć pod uwagę możliwość bloku sercowego lub długich zahamowań zatokowych (patrz punkt 4.4).

** Według doniesień omamy, nietypowe sny, koszmary senne, pobudzenie i zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

*** W przypadkach niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego Donepezil SaneXcel.

▲ Zgłaszano przypadki rabdomiolizy występujące niezależnie od złośliwego zespołu neuroleptycznego związane bezpośrednio z czasowym rozpoczęciem leczenia 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 internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Szacunkowa średnia dawka śmiertelna donepezylu chlorowodoru po podaniu pojedynczej dawki doustnej u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 i 32 mg/kg mc., czyli około 225- i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi wynoszącej 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego, obejmujące zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, depresję oddechową, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni oraz obniżoną temperaturę powierzchni ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może spowodować przełom cholinergiczny, charakteryzujący się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, potliwością, bradykardią, niedociśnieniem tętniczym, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest 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 produktu leczniczego Donepezil SaneXcel można zastosować trzeciorzędowe leki antycholinergiczne, takie jak atropina. Zaleca się podawanie dożylnie siarczanu atropiny, aż do osiągnięcia działania: dawka początkowa 1,0 do 2,0 mg dożylnie oraz kolejne dawki w zależności od reakcji klinicznej. Zgłaszano nietypowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi i częstości pracy serca w przypadku stosowania innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirołan. Nie wiadomo, czy możliwe jest usunięcie z organizmu donepezylu chlorowodoru i (lub) jego metabolitów poprzez zastosowanie dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu; antycholinesteraza, kod ATC: N06DA02.

Mechanizm działania

Donepezylu chlorowodorek jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy, głównej

cholinesterazy znajdującej się w mózgu. Donepezylu chlorowodorek jest *in vitro* ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinesteraza, enzym obecny głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych u pacjentów z otępieniem w chorobie Alzheimera, podawanie pojedynczych dawek dobowych donepezylu chlorowodoru, wynoszących 5 mg lub 10 mg, powodowało w stanie stacjonarnym zahamowanie aktywności acetylocholinoesterazy (mierzonej w błonach erytrocytów) o 63,6% oraz o 77,3%, jeśli pomiaru dokonywano po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie aktywności acetylocholinoesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez donepezylu chlorowodorek koreluje ze zmianami wyników w skali ADAS-Cog – czyli skali badającej wybrane przejawy zdolności poznawczych. Nie badano wpływu donepezylu chlorowodoru na zmianę przebiegu podstawowej choroby neurologicznej. Nie można więc uważać, że donepezylu chlorowodorek ma jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

Skuteczność leczenia donepezylu chlorowodorkiem 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 na koniec leczenia przy użyciu trzech kryteriów: skali ADAS-Cog (ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale, mierzącej zdolności poznawcze), 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 Otępienia – 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.

Odpowiedź 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 poddana leczeniu 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

Produkt leczniczy Donepezil SaneXcel w sposób statystycznie istotny i zależny od dawki zwiększa odsetek pacjentów zaliczonych do grupy odpowiadającej na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po upływie około 3-4 godzin po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu i pole powierzchni pod krzywą wzrastają proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, tym samym wielokrotne podanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego zbliżania się do stanu stacjonarnego. Stan zbliżony do

stacjonarnego osiągany jest w ciągu około 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu i odpowiednie właściwości farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu doby.

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie donepezylu chlorowodoru.

Dystrybucja: Donepezylu chlorowodorek w około 95% wiąże się z białkami osocza ludzkiego. Nieznany jest stopień związania z białkami osocza aktywnego metabolitu, 6-O-desmetyldonepezylu. Dystrybucja donepezylu chlorowodoru do różnych tkanek ciała nie została dokładnie poznana. Jednakże w badaniu bilansu masy przeprowadzonym u zdrowych ochotników płci męskiej o zbliżonej masie ciała, po 240 godzinach od jednokrotnego podania 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego izotopem węgla ^{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 zarówno w postaci niezmienionej z moczem, jak i metabolizowany przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego izotopem węgla ^{14}C radioaktywność osocza, wyrażana w procentach podanej dawki, była obecna głównie w postaci niezmienionego donepezylu chlorowodoru (30%), 6-O-desmetyldonepezylu (11% - jedyny metabolit o aktywności podobnej do donepezylu chlorowodoru), cis-N-tlenku donepezylu (9%), 5-O-desmetyldonepezylu (7%) i 5-O-desmetyldonepezylu sprzężonego z kwasem glukuronowym (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności odzyskiwano z moczu (17% w postaci niezmienionego 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) któregośkolwiek z jego metabolitów.

Stężenie donepezylu w osoczu zmniejsza się wraz z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają istotnego klinicznie wpływu na stężenie donepezylu chlorowodoru w osoczu. Farmakokinetyka donepezylu nie była badana u zdrowych osób w podeszłym wieku, ani u pacjentów z otępieniem typu Alzheimera lub otępieniem naczyniowym. Średnie stężenia w osoczu u tych pacjentów były jednak zbliżone do stężeń u młodych, zdrowych ochotników.

Stężenie donepezylu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby było zwiększone; średnie wartości AUC były większe o 48% a średnie wartości C_{\max} o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że związek ten wywołuje niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne, zgodne z jego działaniem pobudzającym układ cholinergiczny (patrz punkt 4.9). W badaniach mutacji komórek bakterii i ssaków donepezyl nie wykazywał właściwości mutagennych. W badaniach *in vitro* obserwowano pewne działania klastogenne, w przypadku stężeń wyraźnie toksycznych oraz ponad 3000 razy większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. W teście mikrojąderkowym *in vivo* u myszy nie obserwowano żadnych działań klastogennych ani genotoksycznych.

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

Rdzeń:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana

Otoczka:

Talk
Makrogol 400
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)

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

Tabletki produktu leczniczego Donepezil SaneXcel są dostępne w przezroczystych blistrach z folii PVC/PVDC/Aluminium, zawierających 28 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14, Staré Město
110 00 Praga 1
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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