

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doneprion, 5 mg, tabletki powlekane  
Doneprion, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Doneprion, 5 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg donepezylu chlorowodorku, co odpowiada 4,56 mg donepezylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: około 75,4 mg laktozy (w postaci jednowodnej) na tabletkę powlekaną.

Doneprion, 10 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg donepezylu chlorowodorku, co odpowiada 9,12 mg donepezylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: około 150,7 mg laktozy (w postaci jednowodnej) na tabletkę powlekaną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

5 mg: Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 7,5 mm.  
10 mg: Białe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy około 9,3 mm z linią podziału po jednej stronie.  
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Doneprion, stosuje się 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/dobę (dawkowanie raz na dobę). Dawkę 5 mg/dobę należy kontynuować przez okres co najmniej jednego miesiąca, co pozwala na ocenę kliniczną skuteczności leczenia oraz na uzyskanie stężenia stacjonarnego donepezylu chlorowodorku. Po trwającej jeden miesiąc klinicznej ocenie leczenia w dawce 5 mg/dobę możliwe jest zwiększenie dawki produktu Doneprion do 10 mg/dobę (dawkowanie raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobowy wynosi 10 mg. W badaniach klinicznych nie badano dawek wyższych niż 10 mg/dobę.

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w przebiegu choroby Alzheimera. Rozpoznanie powinno być przeprowadzone zgodnie z uznanymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem można rozpocząć tylko wtedy, gdy możliwa jest regularna kontrola przyjmowania leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo będzie z niego wynikała korzyść terapeutyczna dla pacjenta. Dlatego należy regularnie oceniać korzyści kliniczne ze stosowania donepezylu. W przypadku braku oznak działania terapeutycznego należy rozważyć odstawienie leku. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na donepezyl.

Po odstawieniu leku obserwuje się stopniowe cofanie się korzystnych efektów działania produktu Doneprion.

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Podobny schemat dawkowania leku można stosować w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdyż nie wpływa to na klirens donepezylu chlorowodoru.

Z uwagi na możliwość zwiększonej ekspozycji na działanie leku u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2), dawkowanie powinno być dobrane w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Brak wskazań do stosowania produktu Doneprion u dzieci i młodzieży.

#### Sposób podawania

Doneprion należy przyjmować doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed snem.

### **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 Alzheimera, z innymi rodzajami otępienia lub z innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. związanymi z procesami starzenia).

#### Znieczulenie

Donepezylu chlorowodorek, który jest inhibitorem cholinesterazy, może wzmacniać działanie leków zwiotczających mięśnie, będącymi pochodnymi sukcynylocholino, stosowanymi w trakcie znieczulenia ogólnego.

#### Choroby układu sercowo-naczyniowego

Działanie farmakologiczne inhibitorów cholinesterazy może mieć wpływ wagotoniczny na częstość akcji serca (np. powodować bradykardię). Może być to szczególnie istotne u 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. Podczas badania pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia bloku sercowego lub długich zahamowań zatokowych.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QTc i częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (patrz punkty 4.5 i 4.8). Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku leczenia pacjentów ze stwierdzonym wcześniej wydłużeniem odstępu QTc lub z wydłużeniem odstępu QTc stwierdzonym w wywiadzie, pacjentów leczonych lekami wpływającymi na odstęp QTc lub pacjentów ze stwierdzoną wcześniej chorobą serca (np. niewyrównaną niewydolnością serca, przebyłym niedawno zawałem serca, bradyarytmiami) lub zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią, hipomagnezemią). Może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG).

#### Choroby układu pokarmowego

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wrzodów, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujących jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), należy monitorować występowanie odpowiednich objawów. W badaniach klinicznych donepezylu nie stwierdzono jednak wzrostu częstości występowania choroby wrzodowej lub krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu z placebo.

#### Choroby układu moczowo-płciowego

Cholinomimetyki mogą powodować utrudnienie odpływu moczu z pęcherza moczowego, ale w badaniach klinicznych donepezylu takiego działania nie zaobserwowano.

#### Choroby układu nerwowego

Napady drgawek: uważa się, że cholinomimetyki mogą przyczyniać się do uogólnionych napadów drgawkowych, jednak występowanie drgawek może być również objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

#### Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (ZZN)

ZZN, stan potencjalnego zagrożenia życia, objawiający się występowaniem hipertermii, sztywnością mięśni, niestabilnością czynności autonomicznego układu nerwowego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem stężenia fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Był zgłaszany bardzo rzadko podczas stosowania donepezylu, szczególnie u pacjentów otrzymujących w skojarzeniu leki przeciwpsychotyczne. Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobiniurię (rabdomiolizę) i ostrą niewydolność nerek. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN, lub wystąpi wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy przerwać leczenie.

#### Choroby płuc

Z uwagi na działanie cholinomimetyczne inhibitorów cholinesterazy należy zachować ostrożność podczas ich stosowania u pacjentów z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

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

#### Ciężka niewydolność wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

#### Śmiertelność w badaniach klinicznych nad otępieniem naczyniowym

Przeprowadzono trzy badania kliniczne, które trwały 6 miesięcy, z udziałem osób spełniających kryteria NINDS-AIREN dotyczące prawdopodobnego lub możliwego występowania otępienia naczyniopochodnego (VaD). Kryteria NINDS-AIREN pozwalają wskazać pacjentów, których otępienie jest związane wyłącznie z podłożem naczyniowym i wykluczyć pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu wskaźnik śmiertelności wyniósł 2/198 (1,0%) dla donepezylu chlorowodorku 5 mg, 5/206 (2,4%) dla donepezylu chlorowodorku 10 mg i 7/199 (3,5%) dla placebo. W drugim badaniu wskaźniki śmiertelności wynosiły 4/208 (1,9%) dla donepezylu chlorowodorku 5 mg, 3/215 (1,4%) dla donepezylu chlorowodorku 10 mg i 1/193 (0,5%) dla placebo. W trzecim badaniu wskaźniki śmiertelności

wyniosły 11/648 (1,7%) dla donepezylu chlorowodorek 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 badanej populacji pacjentów w podeszłym wieku ze współistniejącą chorobą naczyniową. Analiza wszystkich ciężkich incydentów naczyniowych zakończonych zgonem jak i niezakończonych zgonem nie wykazała różnic w częstości ich występowania w grupie przyjmującej donepezylu chlorowodorek 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.

#### Substancje pomocnicze:

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

- leki przeciwartmyczne klasy IA (np. chinidyna)
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol)
- niektóre leki przeciwdepresyjne (np. cytalopram, escytopram, amitryptylina)
- inne leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, sertindol, pimozyd, zyprazydon)
- niektóre antybiotyki (np. klarytromycyna, erytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscacyna)

Donepezylu chlorowodorek ani żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny u ludzi. Jednoczesne podawanie digoksyny lub cymetydyny z donepezylu chlorowodorkiem nie ma wpływu na jego metabolizm. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że w metabolizmie donepezylu uczestniczą izoenzymy cytochromu P-450 – 3A4 i w mniejszym stopniu, 2D6. W badaniach interakcji pomiędzy lekami przeprowadzonych *in vitro* wykazano, że ketokonazol i chinidyna, będące inhibitorami odpowiednio CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Dlatego te i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu prowadzonym z udziałem zdrowych ochotników podanie ketokonazolu zwiększało średnie stężenie donepezylu o około 30%. Induktory enzymów, jak np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina czy alkohol, mogą obniżać stężenie donepezylu. Ponieważ nie jest znany stopień działania hamującego lub indukującego, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych leków z donepezylem. Chlorowodorek donepezylu może wchodzić w interakcje z lekami o działaniu antycholinergicznym. Istnieje również możliwość działania synergicznego przy jednoczesnym stosowaniu takich leków, jak sukcyntylocholina, inne środki blokujące połączenia nerwowo-mięśniowe lub inne leki o działaniu antycholinergicznym lub beta-blokery mające wpływ na przewodzenie pobudzeń w sercu.

## 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 wykazano toksyczność przed- i poporodową (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Produktu Doneprion nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Otępienie może powodować zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponadto, donepezyl może wywoływać odczucie zmęczenia, zawroty głowy i kurcze mięśniowe, 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 skomplikowanych urządzeń mechanicznych.

## 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zgłaszane najczęściej to: biegunka, skurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

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

Częstości określono jako: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	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 ( $< 1/10\ 000$ )	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt				
Zaburzenia psychiczne		Omamy** Pobudzenie**				

		Zachowanie agresywne** Nietypowe sny i koszmary senne**				
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenie* Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego Bezsenna	Napady drgawek*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)	
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 gastryczne	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		Skurcze 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 mięśniowej kinazy			

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

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

\*\* Według doniesień omamy, nietypowe sny i koszmary senne, pobudzenie i zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu leku.

\*\*\* W przypadkach niewyjaśnionych zaburzeń czynności wątroby należy rozważyć możliwość odstawienia produktu Doneprion.

\*\*\*\* Rabdmiolizę 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 do podmiotu odpowiedzialnego lub 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, czyli w przybliżeniu odpowiednio 225 i 160 razy więcej niż najwyższa zalecana u ludzi dawka 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano związane z dawką objawy stymulacji cholinergiczej, obejmujące zmniejszenie ruchów samoistnych, pozycja leżąca twarzą w dół, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, depresję oddechową, ślinotok, zwężenie źrenic, pęczkowe drżenie mięśni i obniżoną temperaturę powierzchni ciała.

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

Jak w każdym przypadku przedawkowania, należy podjąć ogólne leczenie objawowe podtrzymujące czynności życiowe. W przypadkach przedawkowania produktu Doneprion można zastosować, jako antidotum, leki przeciwcholinergiczne - aminy trzeciorzędowe, jak np. atropina. Zaleca się podawanie dożylnie siarczanu atropiny w stopniowo zwiększanych dawkach: dawka początkowa 1,0 do 2,0 mg iv. oraz następne dawki w zależności od stanu pacjenta. Opisywano atypowe reakcje dotyczące zmiany ciśnienia krwi i częstości pracy serca po zastosowaniu innych środków cholinomimetycznych podawanych jednocześnie z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, jak np. glikopirolanem. 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 psychoanaleptyczne, inhibitory cholinesterazy, Kod ATC: N06DA02

#### Mechanizm działania

Donepezylu chlorowodorek jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównej cholinesterazy znajdującej się w mózgu. Donepezylu chlorowodorek jest *in vitro* ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem acetylocholinesterazy niż butyrylocholinesterazy, enzymu występującego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Otępienie w chorobie Alzheimerera*

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów cierpiących na otępienie w chorobie Alzheimerera podawanie pojedynczych dawek dobowych donepezylu chlorowodoru w wysokości 5 mg i 10 mg powodowało w stanie stacjonarnym zahamowanie aktywności acetylocholinesterazy (mierzonej w błonach erytrocytów) o 63,6% oraz o 77,3%, jeśli pomiaru dokonywano po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie aktywności acetylocholinesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez donepezylu chlorowodorek koreluje ze zmianami wyników w skali ADAS-Cog – czulej skali badającej wybrane przejawy zdolności poznawczych. Nie zbadano wpływu donepezylu chlorowodoru na zmianę przebiegu podstawowego schorzenia neurologicznego. 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 (*Alzheimer's Disease Assessment Scale*) – ocena zdolności poznawczych, CIBIC-Plus (*Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input-CIBIC+*) – ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza z uwzględnieniem opiekuna oraz skali ADL/CDR (*Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale*) – skali oceny zdolności do samodzielnego funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym oraz oceniającej zainteresowania i możliwość samodzielnego funkcjonowania).

Pacjentów spełniających poniższe kryteria uważano za odpowiadających na leczenie:

- co najmniej 4-punktowa poprawa stanu klinicznego w skali ADAS-Cog,
- brak pogorszenia w skali CIBIC+,
- brak pogorszenia w skali ADL/CDR.

	Odpowiedź (%)	
	Populacja leczona n = 365	Populacja oceniana 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 wykazywał, proporcjonalny do dawki, statystycznie istotny, wzrost odsetka pacjentów, u których stwierdzano pozytywną odpowiedź kliniczną.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po upływie około 3-4 godzin po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu i pole powierzchni pod krzywą wzrasta proporcjonalnie do dawki. Okres półtrwania leku w osoczu wynosi około 70 godzin, wskutek czego podawanie wielokrotnych dawek raz na dobę prowadzi do stopniowego zbliżania się do stanu stacjonarnego. Stan bliski stanowi stacjonarnemu 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 ludzkiego. Nieznany jest stopień związania z białkami osocza aktywnego metabolitu, 6-O-desmetyldonepezylu. Nie przeprowadzono rozstrzygających badań dystrybucji donepezylu chlorowodoru w różnych tkankach, jednak w badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej 240 godzin po podaniu pojedynczej dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego izotopem węgla <sup>14</sup>C nie odzyskano około 28% znakowanego węgla. Wyniki te sugerują, że donepezylu chlorowodorek i/lub jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez okres dłuższy niż 10 dni.

### Metabolizm/Eliminacja:

Donepezylu chlorowodorek jest wydalany zarówno w niezmienionej postaci z moczem, jak również metabolizowany przez układ cytochromu P450 do licznych metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po podaniu pojedynczej dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru znakowanego izotopem węgla <sup>14</sup>C radioaktywność osocza, wyrażana w procentach podanej dawki, wynikała z obecności głównie 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% odzyskiwano z kału, co sugeruje, że biotransformacja i wydalanie z moczem są głównymi drogami wydalania leku. Brak danych wskazujących na obieg donepezylu chlorowodoru i/lub jego metabolitów w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

Czas półtrwania donepezylu w osoczu wynosi 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 wieku podeszłym ani u pacjentów z otępieniem typu Alzheimer'a lub otępieniem naczyniowym. Średnie stężenie w osoczu u tych pacjentów było jednak zbliżone do stężeń u młodych, zdrowych ochotników.

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania z udziałem zwierząt doświadczalnych wykazały, że związek rzadko wywiera inne działania niż zamierzone działanie farmakologiczne, czyli stymulacja cholinergiczna (patrz punkt 4.9).

Donepezyl nie wykazywał mutagenności w testach mutagenności w komórkach bakterii ani w komórkach ssaków. W wyraźnie toksycznych dla komórek stężeniach, przekraczających ponad 3000 razy stężenie stacjonarne w osoczu, obserwowano *in vitro* pewien stopień działania klastogennego. W teście mikrojądrowym wykonywanym *in vivo* u myszy nie zaobserwowano działania klastogennego ani innych działań genotoksycznych. Długoterminowe badania rakotwórczości, zarówno u myszy, jak i u szczurów, nie wykazały takiego działania.

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Opadry White 02H28525:  
Hypromeloza 2910  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Glikol propylenowy  
Talk

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium.

14, 28, 56, 84, 98 lub 112 tabletek powlekanych ( w blisterach po 14).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **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**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

5 mg: Pozwolenie nr: 16656

10 mg: Pozwolenie nr: 16657

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07 kwietnia 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2015

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

27.01.2022