

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ricordo, 5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 5 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*).

Każda tabletkę 5 mg zawiera 5 mg aspartamu (E 951) oraz 131,25 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę ulegająca rozpadowi w jamie ustnej.

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie tabletki, o ściętych krawędziach z wytłoczoną cyfrą "5" po jednej stronie i gładkie po drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

*Dorośli lub pacjenci w podeszłym wieku*

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg/dobę (dawkowanie raz na dobę). Dawkę 5 mg na dobę należy stosować przez co najmniej jeden miesiąc, co pozwoli ocenić najwcześniejszą odpowiedź kliniczną na leczenie i umożliwi osiągnięcie stężenia chlorowodoru donepezylu w stanie stacjonarnym. Po ocenie klinicznej miesięcznego leczenia dawkę 5 mg/dobę, dawkę chlorowodoru donepezylu można zwiększyć do 10 mg/dobę (podawanie raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie oceniono w badaniach klinicznych.

Terapia powinna być rozpoczęta i nadzorowana przez lekarza mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być dokonane zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. DSMIV, ICD 10). Leczenie donepezylem można rozpocząć tylko wtedy, gdy pacjent ma opiekuna, który będzie regularnie kontrolował przyjmowanie produktu. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie produktu, dlatego należy regularnie oceniać korzyści kliniczne ze stosowania donepezylu. Gdy brak oznak działania terapeutycznego, należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na donepezyl.

Po przerwaniu leczenia widoczne jest stopniowe słabnięcie korzystnego działania produktu Ricordo.

*Niewydolność nerek i wątroby*

Podobny schemat dawkowania można zastosować u pacjentów z niewydolnością nerek, ponieważ stan ten nie ma wpływu na klirens chlorowodoru donepezylu.

Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycję na produkt u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolności wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki należy przeprowadzać w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężką

niewydolnością wątroby.

#### Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu Ricordo u dzieci nie jest zalecane.

Dawkowanie niemożliwe do uzyskania po zastosowaniu produktu o tej mocy można dostosować w oparciu o inne dostępne moce tego produktu.

#### Sposób podawania

Produkt Ricordo należy przyjmować doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed pójściem spać. Tabletkę należy umieścić na języku i pozwolić jej rozpaść się, następnie połknąć popijając wodą lub bez popicia, w zależności od preferencji pacjenta.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia snu, w tym nietypowe sny, koszmary senne lub bezsenność (patrz punkt 4.8), można rozważyć przyjmowanie produktu Ricordo rano.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na chlorowoderek donepezylu, pochodne piperydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Stosowanie Ricordo u pacjentów z ciężką demencją, innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. pogorszenie funkcji poznawczych związane z wiekiem) nie zostało zbadane.

#### Znieczulenie:

Produkt Ricordo, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiotczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcyńlocholiny podczas znieczulenia.

#### Wpływ na układ krążenia:

Z uwagi na swe działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. powodować bradykardię). Bywa to szczególnie istotne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi zaburzeniami przewodzenia nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

Opisano przypadki omdleń i drgawek. W diagnostyce takich objawów należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub dłużej trwające zahamowanie zatokowe.

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).

#### Wpływ na układ pokarmowy:

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 takich objawów. Badania kliniczne produktu Ricordo, nie wykazały jednak zwiększenia, w porównaniu z placebo, częstości zapadania na chorobę wrzodową ani krwawienia z przewodu pokarmowego.

#### Układ moczowo-płciowy:

Chociaż nie zostało to zaobserwowane w badaniach klinicznych produktu Ricordo, cholinomimetyki mogą powodować zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego.

#### Wpływ na układ nerwowy:

Napady drgawkowe: cholinomimetyki uważane są za możliwą przyczynę uogólnionych drgawek.

Jednak drgawki mogą być również objawem choroby Alzheimera.  
Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Wpływ na układ oddechowy:

Ze względu na działanie cholinomimetyczne, należy zachować ostrożność zalecając inhibitory cholinesterazy pacjentom z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu Ricordo z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby:

Nie ma danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby.

*Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN):* ZZN, stan potencjalnego zagrożenia życia, charakteryzujący się podwyższeniem temperatury ciała, sztywności mięśni, niestabilnością układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy krwi. Powyższe objawy odnotowywano bardzo rzadko podczas stosowania donepezylu, szczególnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwpsychotyczne. Ponadto, może wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy zaprzestać dalszego stosowania donepezylu.

Śmiertelność w otępieniu naczyniopochodnym - badania kliniczne:

Przeprowadzono trzy badania kliniczne trwające 6 miesięcy z udziałem pacjentów spełniających kryteria NINDS-AIREN prawdopodobnej lub możliwej demencji naczyniowej (ang. VaD- vascular dementia). Kryteria NINDS-AIREN opracowano w celu identyfikacji pacjentów, u których demencja spowodowana jest jedynie przyczyną naczyniową oraz wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu odsetek zgonów wynosił 2/198 (1,0%) po dawce 5 mg chlorowodoru donepezylu, 5/206 (2,4%) po dawce 10 mg chlorowodoru donepezylu oraz 7/199 (3,5%) w przypadku placebo. W drugim badaniu odsetek zgonów wynosił 4/208 (1,9%) po dawce 5 mg chlorowodoru donepezylu, 3/215 (1,4%) po dawce 10 mg chlorowodoru donepezylu oraz 1/193 (0,5%) w przypadku placebo. W trzecim badaniu odsetek zgonów wynosił 11/648 (1,7%) po dawce 5 mg chlorowodoru donepezylu oraz 0/326 (0%) w przypadku placebo. Łączny odsetek zgonów dla tych trzech badań dotyczących demencji naczyniowej w grupie otrzymującej chlorowodorek donepezylu (1,7%) był liczbowo wyższy niż w grupie placebo (1,1%), jednak różnica ta nie była statystycznie znamienne. Większość zgonów pacjentów przyjmujących chlorowodorek donepezylu lub placebo wydaje się wynikać z różnych przyczyn pochodzenia naczyniowego, których można się spodziewać w populacji pacjentów w podeszłym wieku z chorobą naczyniową, jako chorobą zasadniczą. Analiza wszystkich poważnych zdarzeń naczyniowych niezakończonych zgonem oraz zakończonych zgonem nie wykazała różnicy w częstości występowania w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu w porównaniu z placebo.

W łącznej analizie badań choroby Alzheimera (n=4146) oraz w populacji obejmującej badania choroby Alzheimera razem z badaniami innego rodzaju otępienia, włączając w to badania demencji naczyniowej (całkowite n =6888), współczynnik zgonów w grupach placebo liczbowo przewyższał ten współczynnik w grupach przyjmujących chlorowodorek donepezylu.

Produkt leczniczy Ricordo zawiera aspartam

Produkt leczniczy zawiera 5 mg aspartamu w każdej tabletkie ulegającej rozpadowi w jamie ustnej. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenylketonurią.

Produkt leczniczy Ricordo 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.

Produkt leczniczy Ricordo zawiera sól.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za wolny od sodu.

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

Chlorowodorek donepezylu ani żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny i digoksyny u ludzi. Jednoczesne stosowanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm chlorowodoru donepezylu. Badania *in vitro* wykazały, że izoenzymy 3A4 cytochromu P450 oraz, w mniejszym stopniu, izoenzymy 2D6 biorą udział w metabolizmie donepezylu. Badania *in vitro* wykazują, że ketokonazol i chinidyna, inhibitory odpowiednio CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Dlatego też te i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i erytromycyna oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu u zdrowych ochotników ketokonazol zwiększał średnie stężenie donepezylu o około 30%. Induktory enzymów, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol, mogą zmniejszać stężenie donepezylu. Ponieważ stopień działania hamującego lub pobudzającego tych leków nie jest znany, należy zachować ostrożność w przypadku ich jednoczesnego podawania. Chlorowodorek donepezylu może wchodzić w interakcje z lekami o działaniu antycholinergicznym. Może również wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania leków, takich jak pochodne sukcynylocholino, inne leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, agoniści cholinergiczni lub leki beta-adrenolityczne, które mają wpływ na sercowy układ przewodzący serca.

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

Leki przeciwartmyczne klasy IA (np. chinidyna)

Leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol)

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

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

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

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża:

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w ciąży.

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, stwierdzono natomiast toksyczność około- i poporodową (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Produkt Ricordo nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

##### Karmienie piersią:

Donepezyl jest wydzielany z mlekiem szczurów. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany z mlekiem ludzkim i nie przeprowadzono badań u kobiet karmiących piersią.

Dlatego kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Demencja może powodować upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponadto donepezyl może powodować uczucie zmęczenia, zawroty głowy i kurcze mięśni, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Lekarz prowadzący powinien regularnie oceniać zdolność pacjentów przyjmujących donepezyl do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane odnotowane jako częstsze niż pojedyncze przypadki wymieniono poniżej, według klasyfikacji narządowej i częstości występowania.

Klasyfikacja narządowa	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do <1/10)	Niezbędnie często (≥ 1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥ 1/10,000 do <1/100)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					rabdomioliza*	
Zaburzenia psychiczne		Omamy*** Pobudzenie** * Agresywne zachowanie ***				Zwiększone libido, hiperseksualność
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia** Zawroty głowy Bezsenność	Drgawki**	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny	Kamptokormia (pleurothotonus, objaw krzywej wieży w Pizie)
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy		Polimorficzny częstoskurcz komorowy, w tym częstoskurcz typu Torsade de Pointes; wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Niestrawność	Krwotok z przewodu pokarmowego Wrzody żołądka i dwunastnicy			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby****		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i		Kurcze mięśni				

tkanki łącznej						
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 w surowicy			
Urazy i zatrucia		Wypadki, w tym przewracanie się				

\*Rabdomiolizę notowano niezależnie od złośliwego zespołu neuroleptycznego i w ścisłym związku czasowym z rozpoczęciem leczenia donepezilem lub zwiększeniem jego dawki.

\*\* U pacjentów badanych w kierunku omdleń lub napadów padaczkowych należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego (patrz punkt 4.4).

\*\*\* Omamy, pobudzenie i agresywne zachowanie ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

\*\*\*\* W przypadkach niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby, należy rozważyć odstawienie produktu Ricordo.

#### 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>

#### **4.9 Przedawkowanie**

Szacowana średnia dawka śmiertelna chlorowodorku donepezylu po jednokrotnym podaniu doustnym u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 i 32 mg/kg 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 ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przełomu cholinergicznego charakteryzującego się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem, bradykardią, niedociśnieniem tętniczym, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest wystąpienie narastającego osłabienia mięśni, co może doprowadzić do zgonu, gdy osłabienie obejmuje mięśnie oddechowe.

Podobnie jak w każdym przypadku przedawkowania, należy podjąć leczenie podtrzymujące. Jako antidotum na przedawkowanie produktu Ricordo można zastosować trzeciorzędowe leki antycholinergiczne, takie jak atropina. Zaleca się dożylnie podawanie siarczanu atropiny w stopniowo zwiększanych dawkach, aż do osiągnięcia pożądanego działania: początkowa dawka wynosi 1,0 do 2,0 mg dożylnie, a kolejne dawki w zależności od reakcji klinicznej. Obserwowano nietypowe zmiany ciśnienia krwi i rytmu serca w przypadku podawania innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami przeciwcholinergicznymi, takimi jak glikopirolan. Nie wiadomo, czy chlorowoderek donepezylu i (lub) jego metabolity można usunąć z organizmu za pomocą dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu; antycholinesterazy.

Kod ATC: N06DA02

Chlorowoderek donepezylu jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównej cholinesterazy w mózgu. *In vitro* chlorowoderek donepezylu jest ponad 1000- krotnie silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

#### Otępienie w chorobie Alzheimerera

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Alzheimerera podawanie raz na dobę dawek wynoszących 5 mg lub 10 mg chlorowodoru donepezylu, spowodowało zahamowanie aktywności acetylocholinesterazy (mierzonej w błonach erytrocytów) w stanie stacjonarnym, odpowiednio o 63,6% i 77,3%, po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie acetylocholinesterazy (ang.-AChE - Acetylcholinesterase) w czerwonych krwinkach przez chlorowoderek donepezylu jest skorelowane ze zmianami w skali ADAS-cog, mierzącej wybrane elementy zdolności poznawczej. Nie badano wpływu chlorowodoru donepezylu na przebieg podstawowej choroby neurologicznej. Nie można zatem przypisywać chlorowodorowi donepezylu jakiegось wpływu na rozwój choroby.

Skuteczność leczenia produktem Ricordo oceniano w czterech badaniach kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających 6 miesięcy oraz 2 badaniach trwających rok.

W sześciomiesięcznym badaniu klinicznym skuteczność leczenia donepezylem oceniano z zastosowaniem trzech kryteriów: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawcze), skali CIBIC-Clinical Interview Based Impression of change with Caregiver Input (ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza z uwzględnieniem oceny opiekuna) oraz skali Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scalę - ADL/CDR (miara zdolności funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym, oceniająca zainteresowania i dbałość o higienę osobistą).

Do grupy pacjentów odpowiadających na leczenie zaliczano chorych wykazujących:

- co najmniej 4 punktową poprawę stanu klinicznego w skali ADAS-cog,
- brak pogorszenia w skali CIBIC,
- brak pogorszenia w skali ADL/CDR

	Odpowiedź w %	
	Pacjenci w/g zamiaru leczenia	Pacjenci poddani ocenie
	Populacja n=365	Populacja n=352
Grupa placebo	10%	10%
Grupa przyjmująca donepezyl w dawce 5 mg	18%*	18%*
Grupa przyjmująca donepezyl w dawce 10 mg	21%*	22%**

\*p < 0,05

\*\* p <0,01

Donepezyl powodował zależny od dawki, statystycznie znamienny wzrost odsetka pacjentów, których uznano za odpowiadających na leczenie.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

**Wchłanianie:** Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po około 3 do 4 godzin po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu oraz pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 70 godzin, dlatego wielokrotne podawanie pojedynczej dawki dobowej prowadzi do stopniowego osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stan bliski do stacjonarnego osiągany jest w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu i związane z tym właściwości farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Pokarm nie wpływał na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

**Dystrybucja:** Chlorowodorek donepezylu wiąże się z białkami osocza u ludzi w około 95%. Stopień wiązania czynnego metabolitu 6-O-desmetylodonepezylu z białkami osocza nie jest znany. Dystrybucja chlorowodoru donepezylu do różnych tkanek ciała nie została dokładnie poznana. Jednakże w badaniu przeprowadzonym z udziałem ochotników płci męskiej o zbliżonej masie ciała, po 240 godzinach od jednokrotnego podania pojedynczej dawki 5 mg znakowanego izotopem węgla <sup>14</sup>C chlorowodoru donepezylu, około 28% radioaktywności pozostało niewydalone. Sugeruje to, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad, 10 dni.

**Metabolizm/ Wydalanie:** Chlorowodorek donepezylu jest wydalany z moczem zarówno w postaci niezmienionej, jak i metabolizowany przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zidentyfikowano. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego <sup>14</sup>C radioaktywność osocza, wyrażona jako procent podanej dawki, wynikała głównie z obecności postaci niezmienionej chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-demetylo-donepezylu (11% -jeden metabolit wykazujący podobne działanie do chlorowodoru donepezylu), N-tlenek cis-donepezylu (9%), 5-O-demetylodonepezylu (7%) oraz sprzężonego glukuronidu 5-O-demetylodonepezylu (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności wykryto w moczu (17% - donepezyl w postaci niezmienionej), a 14,5% w kale, co sugeruje, że biotransformacja oraz wydalanie z moczem są głównymi drogami eliminacji. Brak danych wskazujących na krążenie jelitowo-wątrobowe chlorowodoru donepezylu i (lub) któregośkolwiek z jego metabolitów.

Okres półtrwania donepezylu w osoczu wynosi około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu. Nie przeprowadzono odpowiednich badań farmakokinetyki donepezylu u ochotników w podeszłym wieku, ani u pacjentów z chorobą Alzheimera czy z demencją naczyniową. Jednak średnie stężenia w osoczu pacjentów były zbliżone do tych u młodych, zdrowych ochotników. Stężenia donepezylu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodną i umiarkowaną zaburzoną czynnością wątroby były zwiększone; średnie wartości AUC były większe o 48%, a średnie C<sub>max</sub> o 39% (patrz punkt 4.2)

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie



Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że chlorowodorek donepezylu rzadko wywiera inne działania niż zamierzone działanie farmakologiczne, czyli wynikające z działania pobudzającego układ cholinergiczny (patrz punkt 4.9). W badaniach mutacji komórek bakterii i ssaków donepezyl nie wykazywał właściwości mutagennych. W wyrażnie 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. W długotrwałych badaniach nie stwierdzono działania rakotwórczego u szczurów ani u myszy.

Chlorowodorek donepezylu nie wpływał na płodność u szczurów i nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików, lecz miał niewielki wpływ na częstość występowania porodów martwych płodów oraz wczesną przeżywalność młodych, wówczas, gdy był podawany ciężarnym samicom szczura w dawkach 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Potasu polakrilina  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna (suszona rozpyłowo)  
Sodu cytrynian bezwodny  
Aspartam (E 951)  
Kroskarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Kwas solny do dostosowania pH

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/Aclar/Aluminium oraz Aluminium/Aluminium zawierający 14 tabletek w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania 28 tabletek.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

17279

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

03-09-2010/17-12-2015

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

05.01.2023