

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Memorion, 5 mg, tabletki powlekane  
Memorion, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 5 mg: każda tabletki powlekana zawiera 5 mg donepezylu chlorowodorku.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 83,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Tabletki 10 mg: każda tabletki powlekana zawiera 10 mg donepezylu chlorowodorku.  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 167 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

5 mg: Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczeniem „ML 89” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi 7 mm.

10 mg: Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczeniem „ML 88” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Średnica tabletki wynosi 9 mm.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Memorion wskazany jest 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). Należy kontynuować podawanie dawki 5 mg/dobę przez okres co najmniej jednego miesiąca, co pozwala na ocenę pierwszych oznak klinicznej odpowiedzi na leczenie oraz na uzyskanie stężenia stacjonarnego donepezylu chlorowodorku. Po ocenie klinicznej leczenia przez miesiąc dawkę 5 mg na dobę można dawkę produktu Memorion zwiększyć do 10 mg na 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 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 produktu leczniczego 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 razie braku oznak działania terapeutycznego należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego. Nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na donepezyl.

Po odstawieniu produktu leczniczego obserwuje się stopniowe cofanie się korzystnych efektów działania donepezylu.

#### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Podobny schemat dawkowania produktu leczniczego 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 produktu leczniczego u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki należy przeprowadzać w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

#### *Dzieci i młodzież*

Brak wskazań do stosowania donepezylu u dzieci i młodzieży.

#### Sposób podawania

Memorion należy przyjmować doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed snem.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia snu, w tym nietypowe sny, koszmary senne lub bezsenność (patrz punkt 4.8), można rozważyć przyjmowanie produktu leczniczego Memorion 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 Alzheimera, z innymi rodzajami otępienia ani z innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. związanymi z procesami starzenia).

#### Znieczulenie

Donepezylu chlorowodorek, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie, będących pochodnymi sukcyńlocholiny, stosowanych w trakcie znieczulenia ogólnego.

#### Choroby układu sercowo-naczyniowego

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą 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 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

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

#### Choroby układu nerwowego

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

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnego zagrożenia życia, charakteryzującym się takimi objawami jak hipertermia, sztywność mięśni, niestabilność autonomicznego układu nerwowego, zaburzenia świadomości oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej w surowicy; dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobiniurię (rabdomioliza) i ostrą niewydolność nerek. Podczas stosowania donepezylu bardzo rzadko zgłaszano przypadki ZZN, szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwpsychotyczne. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub 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 donepezylu 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 możliwego występowania otępienia naczyniopochodnego (ON). 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 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 ON 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, lub nie, 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

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. 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**

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 odstępow QTc. Dodatkowo, może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG). Należą do nich np.:

- 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, zyprazydon)
- niektóre antybiotyki (np. klarytromycyna, erytromycyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna).

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* wykazano, 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 zmniejszać stężenie donepezylu. Ponieważ nie jest znany stopień działania hamującego ani indukującego, należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych leków z donepezylem. Chlorowodorek donepezylu może wchodzić w interakcje z lekami o działaniu przeciwcholinergicznym. Istnieje również możliwość działania synergicznego przy jednoczesnym stosowaniu takich leków, jak sukcynylocholina, inne środki blokujące połączenia nerwowo-mięśniowe, inne leki o działaniu przeciwcholinergicznym lub leki blokujące receptory beta-adrenergiczne 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, natomiast stwierdzono szkodliwy wpływ na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Donepezylu 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 i obsługiwanie maszyn.

Otępienie może powodować zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponadto, donepezyl może wywoływać odczucie zmęczenia, zawroty głowy i kurcze mięśni, głównie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Lekarz prowadzący leczenie powinien regularnie oceniać zdolność pacjentów z chorobą Alzheimera przyjmujących donepezyl do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie skomplikowanych maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej występujące działania niepożądane 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.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbędnie często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 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**				Zwiększone libido Hiperseksualność

Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenie* Zawroty głowy Bezsenność	Napady drgawek*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)	Kamptokormia ( <i>pleurothotonus</i> , objaw krzywej wieży w Pizie)
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy		Polimorficzny częstokurcz komorowy, w tym częstokurcz typu torsade de pointes; 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			Nieznaczne zwiększenie stężenia mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy			

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

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

\*\* 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 przerwanie stosowania donepezylu.

\*\*\*\* Rabdomiolizę 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 chlorowodorku 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 zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego, obejmujące zmniejszenie ruchów samoistnych, leżenie na brzuchu, 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 postępujące osłabienie mięśni, mogące doprowadzić do zgonu, jeśli obejmuje mięśnie oddechowe.

Jak w każdym przypadku przedawkowania, należy podjąć ogólne leczenie objawowe podtrzymujące czynności życiowe. Po przedawkowaniu donepezylu można zastosować, jako antidotum, leki przeciwocholinergiczne - 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 reakcji klinicznej pacjenta. Opisywano atypowe reakcje dotyczące zmiany ciśnienia krwi i częstości pracy serca po zastosowaniu innych środków cholinomimetycznych, podawanych jednocześnie z czwartorzędowymi lekami przeciwocholinergicznymi, jak np. glikopirolanem. Nie wiadomo, czy możliwe jest usunięcie z organizmu donepezylu chlorowodorku 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.

#### Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z otępieniem w przebiegu choroby Alzheimera podawanie pojedynczych dawek dobowych donepezylu chlorowodoru, wynoszących 5 mg lub 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 badano wpływu donepezylu chlorowodoru na zmianę przebiegu podstawowej choroby neurologicznej. Nie można więc uważać, że donepezylu chlorowodorek ma jakkolwiek 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, 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 (ADL/CDR - Podskala Codziennych Czynności Klinicznej Skali Oceny Otępienia – mierząca zdolność funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym oraz oceniająca zainteresowania i możliwość samodzielnego funkcjonowania).

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.

	% pacjentów odpowiadających na leczenie	
	Populacja leczona n = 365	Populacja oceniana n = 352
Grupa przyjmująca placebo	10%	10%
Grupa przyjmująca donepezylu chlorowodorek 5 mg	18%*	18%*



Grupa przyjmująca donepezylu chlorowoderek 10 mg	21%*	22%**
--	------	-------

\* p<0,05

\*\* p<0,01

Donepezylu chlorowoderek wykazywał proporcjonalne do dawki, statystycznie istotne zwiększenie odsetka pacjentów, u których stwierdzano pozytywną odpowiedź kliniczną.

## 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 w osoczu wynosi około 70 godzin, wskutek czego podawanie wielokrotnych dawek raz na dobę prowadzi do stopniowego zbliżania się do stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny jest osiągnięty w ciągu około 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenie donepezylu chlorowodorku w osoczu i związana z nim aktywność farmakodynamiczna wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie donepezylu chlorowodorku.

### Dystrybucja

Donepezylu chlorowoderek 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 chlorowodorku w różnych tkankach, jednak w badaniu z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej 240 godzin po podaniu pojedynczej dawki 5 mg donepezylu chlorowodorku znakowanego izotopem węgla <sup>14</sup>C nie odzyskano około 28% znakowanego węgla. Wyniki te sugerują, że donepezylu chlorowoderek i/lub jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez okres dłuższy niż 10 dni.

### Metabolizm/Eliminacja

Donepezylu chlorowoderek 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 chlorowodorku, znakowanego izotopem węgla <sup>14</sup>C, radioaktywność osocza, wyrażana w procentach podanej dawki, wynikała głównie z obecności niezmienionego donepezylu chlorowodorku (30%), 6-O-desmetyldonepezylu (11% - jedyny metabolit o aktywności podobnej do donepezylu chlorowodorku, 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 chlorowodorku i/lub jego metabolitów w krążeniu jelitowo-wątrobowym.

Okres półtrwania donepezylu w osoczu wynosi około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu nie mają istotnego klinicznie wpływu na stężenie donepezylu chlorowodorku 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 donepezylu chlorowodoru w stanie stacjonarnym; AUC średnio o 48%, a  $C_{max}$  średnio o 39% (patrz punkt 4.2).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania z udziałem zwierząt doświadczalnych wykazały, że substancja 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 klastogenego. W teście mikrojądrowym, wykonywanym *in vivo* u myszy, nie zaobserwowano działania klastogenego 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 ani 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

Krzemionka koloidalna bezwodna  
Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia żelowana  
Magnezu stearynian

#### Otoczka (Opadry White) tabletki 5 mg

Hypromeloza 5 CP  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Glikol propylenowy  
Talk

#### Otoczka (Opadry Yellow) tabletki 10 mg

Hypromeloza 5 CP  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Glikol propylenowy  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

### 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 są pakowane w blistry (PVC/PVDC/Aluminium).  
14, 28, 30, 56, 84, 98, 100, 112 lub 250 tabletek powlekanych.

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: 25336

10 mg: Pozwolenie nr: 25337

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 maj 2019

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

20.10.2022