

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Donatine, 5 mg, tabletki powlekane  
Donatine, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki powlekane 5 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera: donepezylu chlorowodorek jednowodny w ilości odpowiadającej 5 mg donepezylu chlorowodorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 98,0 mg laktozy jednowodnej.

Tabletki powlekane 10 mg:

Każda tabletki powlekana zawiera: donepezylu chlorowodorek jednowodny w ilości odpowiadającej 10 mg donepezylu chlorowodorku.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 196 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

5 mg: Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 7,14 mm o sfazowanych brzegach z wytłoczonym oznakowaniem „5” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

10 mg: Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 8,73 mm o sfazowanych brzegach z wytłoczonym oznakowaniem „10” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Donatine stosuje się w objawowym leczeniu łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku

Dawka początkowa wynosi 5 mg na dobę (podawana raz na dobę). Podawanie dawki 5 mg na dobę należy kontynuować przez co najmniej jeden miesiąc, co pozwoli na kliniczną ocenę skuteczności leczenia i osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia chlorowodorku donepezylu. Po ocenie klinicznej takiego leczenia dawkę leku można zwiększyć do 10 mg na dobę (podawaną raz na dobę).

Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki powyżej 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

Leczenie powinno zostać zainicjowane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być dokonane zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. kryteria rozpoznawania otępienia wg DSMIV, ICD 10). Leczenie donepezylem można podejmować tylko wówczas, gdy chory ma opiekuna, który będzie regularnie kontrolował przyjmowanie leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie produktu. Ocena korzyści terapeutycznych donepezylu powinna być wykonywana regularnie. Jeśli ustanie korzystne działanie, należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej wrażliwości pacjenta na terapię donepezylem.

Po przerwaniu leczenia obserwowano stopniowe zmniejszanie się korzystnych skutków leczenia produktem Donatine.

#### Pacjenci z niewydolnością nerek i wątroby

Niewydolność nerek nie wpływa na klirens chlorowodoru donepezylu, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować podobny schemat dawkowania, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycję na lek u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki powinno odbywać się zgodnie z indywidualną tolerancją pacjenta. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

#### Dzieci i młodzież

Donatine nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

#### Sposób podawania

Donatine należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed snem.

W przypadku zaburzeń snu, w tym niezwykłych snów, koszmarów sennych lub bezsenności (patrz punkt 4.8), można rozważyć przyjmowanie leku Donatine rano.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Donatine jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na chlorowodorek donepezylu, pochodne piperydyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Stosowanie produktu Donatine u pacjentów z ciężkim otępieniem w chorobie Alzheimera, innymi rodzajami otępienia lub innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. pogorszenie funkcji poznawczych związane z wiekiem) nie zostało zbadane.

*Znieczulenie:* Donepezyl, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiótczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcynylocholino stosowane podczas znieczulenia.

*Choroby sercowo-naczyniowe:* Z uwagi na działanie farmakologiczne, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wagotoniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia). Powyższe działanie może być szczególnie istotne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub zaburzeniami przewodnictwa nadkomorowego, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy.

Istnieją doniesienia o omdleniach i drgawkach. Podczas badania takich pacjentów należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub zahamowania zatokowego.

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, przeżytym niedawno zawałem serca, bradyarytmiami) lub zaburzeniami elektrolitowymi (hipokaliemią, hipomagnezemią). Może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego pacjenta (EKG).

*Choroby przewodu pokarmowego:* 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 objawów choroby wrzodowej. Badania kliniczne donepezylu nie wykazały jednak zwiększenia, w porównaniu z placebo, częstości zapadania na chorobę wrzodową przewodu pokarmowego ani krwawienia z przewodu pokarmowego.

*Choroby układu moczowo-płciowego:* Co prawda nie stwierdzono tego w badaniach klinicznych z donepezylem, ale cholinomimetyki mogą powodować niedrożność ujścia pęcherza moczowego.

*Choroby neurologiczne:* Napady drgawkowe: Cholinomimetyki uważane są za możliwą przyczynę uogólnionych drgawek. Napady drgawkowe mogą jednak być również objawem choroby Alzheimera. Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

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

- złośliwy zespół neuroleptyczny to stan zagrożenia życia charakteryzujący się występowaniem objawów takich jak: silny wzrost temperatury ciała (hipertermia), sztywność mięśni, niestabilność autonomiczna, zaburzenia świadomości, podwyższony poziom fosfokinazy kreatynowej w surowicy.
- bardzo rzadko zgłaszano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego w związku ze stosowaniem donepezylu, szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwpsychotyczne. Ponadto mogą wystąpić mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek.
- należy przerwać leczenie jeśli u pacjenta wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy wskazujące na złośliwy zespół neuroleptyczny lub wystąpi niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka bez innych klinicznych objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego.

*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 podawania produktu leczniczego Donatine jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

*Ciężkie uszkodzenie wątroby:* Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Śmiertelność w otępieniu naczyniopochodnym - Badania kliniczne

Przeprowadzono trzy badania kliniczne trwające 6 miesięcy z udziałem pacjentów spełniających kryteria NINDS-AIREN dotyczące prawdopodobnego otępienia naczyniowego. Kryteria NINDS-AIREN zostały opracowane w celu identyfikacji pacjentów, których otępienie wydaje się wynikać wyłącznie z przyczyn naczyniowych oraz w celu wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu odsetek zgonów wynosił 2/198 (1,0%) dla dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu, 5/206 (2,4%) dla dawki 10 mg chlorowodoru donepezylu oraz 7/199 (3,5%) w przypadku placebo. W drugim badaniu odsetek zgonów wynosił 4/208 (1,9%) dla dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu, 3/215 (1,4%) dla dawki 10 mg chlorowodoru donepezylu oraz 1/193 (0,5%) w przypadku placebo. W trzecim badaniu odsetek zgonów wynosił 11/648 (1,7%) dla dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu oraz 0/326 (0%) w przypadku placebo. Odsetek zgonów w tych trzech badaniach 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 zarówno pacjentów przyjmujących chlorowoderek donepezylu, jak placebo, wydaje się wynikać z różnych przyczyn naczyniowych, których można się spodziewać w populacji pacjentów w podeszłym wieku z chorobą naczyniową. Analiza wszystkich ciężkich zdarzeń zakończonych zgonem, lub nie, nie wykazała różnicy w częstości występowania w grupie przyjmującej chlorowoderek donepezylu w porównaniu z placebo.

W zbiorczej analizie badań dotyczących choroby Alzheimera (n=4146) oraz choroby Alzheimera razem z badaniami innego rodzaju otępienia, w tym badań otępienia naczyniowego (całkowite n=6888), współczynnik zgonów w grupach placebo liczbowo przewyższał ten współczynnik w grupach przyjmujących chlorowoderek donepezylu.

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt 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 odstępn 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 chlorowoderek i (lub) żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny i digoksyny u ludzi. Jednoczesne stosowanie digoksyny lub cymetydyny nie wpływa na metabolizm chlorowodorku donepezylu. Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie donepezylu biorą udział izoenzymy 3A4 cytochromu P450 oraz w mniejszym stopniu izoenzymy 2D6. Badania *in vitro* nad wzajemnym oddziaływaniem leków wykazały, że ketokonazol oraz chinidyna, hamujące odpowiednio izoenzymy CYP3A4 oraz 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Zatem te 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%. Leki pobudzające obydwa izoenzymy, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina oraz alkohol, zmniejszają stężenie donepezylu. Ponieważ nie znamy stopnia hamowania ani pobudzania, należy zachować ostrożność w razie podawania leków w takich skojarzeniach. Chlorowoderek donepezylu może zaburzać działanie leków o działaniu antycholinergicznym. Może wystąpić synergizm działania w razie jednoczesnego stosowania sukcynylocholino, innych leków hamujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, agonistów cholinergicznym lub leków beta-adrenolitycznym wpływającym na układ przewodzący serca.

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

#### Ciąża:

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w ciąży.

Badania prowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, natomiast stwierdzono szkodliwy wpływ na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko w przypadku ludzi jest nieznane.

Donatine nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

#### Karmienie piersią:

Donepezyl jest wydzielany do mleka u szczurów. Brak danych dotyczących wydzielania chlorowodoru donepezylu do ludzkiego mleka, nie prowadzono również badań z udziałem kobiet w okresie laktacji. Kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

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

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

Otępienie w chorobie Alzheimera może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Ponadto donepezyl może powodować uczucie zmęczenia, zawroty głowy oraz kurcze mięśni, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Możliwość dalszego prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn przez pacjentów z chorobą Alzheimera przyjmujących donepezyl powinna być rutynowo oceniana przez lekarza prowadzącego.

#### 4.8 Działania niepożądane

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

Działania niepożądane przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość działań niepożądanych określono następująco: 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 można być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	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** Niezwyczajne sny (w tym koszmary senne)**				Zwiększone libido, hiperseksualność
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia* Zawroty głowy Bezsenna	Drgawki*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny	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 <i>torsade de pointes</i> ; wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia brzuszne	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 układu mięśniowo-szkieletowego, tkanki łącznej i kości		Kurcze mięśni			Rabdomioliza****	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bóle głowy	Zmęczenie  Bóle				

Badania diagnostyczne			Niewielkie zwiększenie aktywności mięśniowej kinazy kreatynowej we krwi			
Urazy i zatrucia oraz komplikacje		Wypadki, w tym przewracanie się				

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

\*\*Omamy, niezwykle sny, koszmary senne, pobudzenie oraz zachowanie agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia.

\*\*\*W przypadku niewyjaśnionego zaburzenia czynności wątroby należy rozważyć odstawienie leku Donatine.

\*\*\*\*Rabdomioliza występowała niezależnie od złośliwego zespołu neuroleptycznego w bezpośrednim związku czasowym z rozpoczęciem kuracji donepezylem lub w trakcie zwiększania 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**

Szacowana średnia dawka śmiertelna chlorowodoru donepezylu po jednokrotnym podaniu doustnym u myszy i szczurów wynosi odpowiednio 45 mg/kg i 32 mg/kg masy ciała, 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, zapaść oddechową, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni oraz obniżoną temperaturę ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przełomu cholinergicznego objawiającego się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem, bradykardią, niedociśnieniem, depresją oddechową, zapaścią i drgawkami. Możliwe jest również postępujące osłabienie mięśni, mogące prowadzić do zgonu, jeśli obejmuje mięśnie oddechowe.

Podobnie jak w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć leczenie podtrzymujące. Jako antidotum na przedawkowanie produktu Donatine można podać leki antycholinergiczne - aminy trzeciorzędowe, takie jak atropina. Zaleca się stopniowe dożylnie podawanie siarczanu atropiny, aż do uzyskania efektu: dawka początkowa 1,0 do 2,0 mg dożylnie oraz kolejne dawki w zależności od reakcji klinicznej.

Obserwowano atypowe zmiany ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości pracy serca po podaniu innych leków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędowymi lekami antycholinergicznymi, takimi jak glikopirolan. Możliwość usuwania donepezylu i (lub) jego metabolitów przez dializę (hemodializę, dializę otrzewnową lub hemofiltrację) nie została zbadana.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw otępieniu; antycholinesteraza;  
Kod ATC: N06D A02

#### Mechanizm działania

Chlorowodorek donepezylu jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu rozkładającego acetylocholinę w mózgu. *In vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000-krotnie silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinesterazy, enzymu obecnego głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

#### Otępienie w chorobie Alzheimera

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Alzheimera, podawanie raz dziennie dawek dobowych wynoszących 5 mg lub 10 mg chlorowodoru donepezylu prowadziło do hamowania aktywności acetylocholinesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6% oraz 77,3%, jeśli pomiar następował po podaniu. Wykazano, że hamowanie acetylocholinesterazy (AChE) w czerwonych krwinkach przez chlorowodorek donepezylu jest skorelowane ze zmianami wyników czulej skali ADAS-Cog mierzącej wybrane elementy aktywności poznawczej. Nie badano wpływu chlorowodoru donepezylu na przebieg podstawowej choroby neurologicznej. Nie można zatem przypisywać chlorowodorowi donepezylu jakiegokolwiek wpływu na rozwój choroby.

Skuteczność leczenia choroby Alzheimera donepezylem badano w czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających po 6 miesięcy oraz 2 badaniach trwających rok.

W sześciomiesięcznym badaniu klinicznym na koniec leczenia donepezylem przeprowadzono badanie z zastosowaniem trzech metod oceny skuteczności: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawcze ang. Alzheimer's Disease Assessment Scale), CIBIC-Plus (ogólna ocena zdolności pacjenta do pojmowania, dokonana przez lekarza z uwzględnieniem oceny opiekuna, ang. Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) oraz ADL/CDR, ang. Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (Podskala Codziennych Czynności z Klinicznej Skali Oceny Otępienia).

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 CIBC +  
Brak pogorszenia w skali ADL/CDR

	Pacjenci odpowiadających na leczenie	
	Populacja wg zamiaru leczenia	Populacja poddana ocenie
	n=365	n=352
Grupa placebo	10%	10%



Grupa chlorowodoru donepezylu, tabletki 5 mg	18%*	18%*
Grupa chlorowodoru donepezylu, tabletki 10 mg	21%*	22%**

\*p<0,05

\*\*p<0,01

Donatine w sposób statystycznie istotny i zależny od dawki zwiększa odsetek pacjentów zaliczonych do grupy odpowiadającej na leczenie.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### *Wchłanianie:*

Maksymalne stężenia leku w osoczu obserwowano po 3-4 godzinach po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu oraz pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, tym samym wielokrotne podanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu około 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego, stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu i związane z tym właściwości farmakodynamiczne wykazują niewielką zmienność dobową. Pokarm nie wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

### *Dystrybucja:*

Chlorowodorek donepezylu wiąże się z białkami osocza w około 95%. Stopień wiązania czynnego metabolitu 6-O-demetylodonepezylu z białkami osocza nie jest znany. Dystrybucja chlorowodoru donepezylu do różnych tkanek ciała nie została dokładnie poznana. Jednak w badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników o zbliżonej masie ciała, po 24 godzinach od jednokrotnego podania 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego <sup>14</sup>C, około 28% znakowanego promieniotwórczo związku pozostało niewydalone. Oznacza to, że chlorowodorek donepezylu i/lub jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad 10 dni.

### *Metabolizm/eliminacja:*

Chlorowodorek donepezylu 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 jednokrotnym podaniu dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego <sup>14</sup>C, poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w postaci niezmienionej, jako chlorowodorek donepezylu (30%), 6-O-demetylodonepezyl (11% -jeden metabolit o działaniu podobnym do chlorowodoru donepezylu), N-tlenek cis-donepezylu (9%), 5-O-demetylodonepezyl (7%) oraz glukuronid 5-O-demetylodonepezylu (3%). Około 57% całkowitej podanej radioaktywności stwierdzono w moczu (17% jako donepezyl w postaci niezmienionej) oraz 14,5% w kale, co wskazuje na biotransformację i wydalanie z moczem, jako główną drogę eliminacji. Brak danych wskazujących na krążenie jelitowo-wątrobowe chlorowodoru donepezylu i/lub któregośkolwiek z jego metabolitów.

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

Płeć, rasa oraz palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu. Nie prowadzono odpowiednich badań nad farmakokinetyką donepezylu u zdrowych osób w wieku podeszłym ani pacjentów z chorobą Alzheimera lub z otępieniem naczyniowym. Jednak średnie stężenia leku w osoczu tych pacjentów były zbliżone do stężeń u młodych zdrowych ochotników.

Stężenia donepezylu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby były zwiększone; średnie wartości AUC były większe o 48% i średnie wartości C<sub>max</sub> o 39% (patrz punkt 4.2).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że substancja wywiera niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne spójne z jej 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 działania klastogenne w przypadku stężeń powodujących toksyczność oraz ponad 3000-krotnie większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. W teście mikrojąderkowym *in vivo* u myszy nie obserwowano działań klastogennych ani genotoksycznych. W długoterminowych badaniach rakotwórczości nie stwierdzono działania onkogennego u szczurów ani myszy.

Chlorowodorek donepezylu nie wpływał na płodność u szczurów, nie wykazywał działania teratogennego u szczurów oraz królików, jednak podawany ciężarnym szczurom w dawkach 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi wykazywał niewielki wpływ na częstość porodów martwych płodów oraz wczesną przeżywalność młodych (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki:**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona  
Magnezu stearynian

#### **Otoczka tabletki:**

##### **5 mg:**

Hypromeloza (E464)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 400  
Talk (E553b)

##### **10 mg:**

Hypromeloza (E464)  
Makrogol 400  
Talk (E553b)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

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

Blistry z folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku zawierające: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 i 120 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE z polipropylenową zakrętką i uszczelnieniem, w tekturowym pudełku, zawierająca 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Bez specjalnych wymagań.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Donatine 5 mg: Pozwolenie nr 17541  
Donatine 10 mg: Pozwolenie nr 17542

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.12.2010 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.03.2016 r.

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

16.11.2023 r.