

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symepezil, 5 mg, tabletki powlekane
Symepezil, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Symepezil, 5 mg, tabletka powlekana:

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 4,56 mg wolnego donepezylu.
Substancje pomocnicze: 79,32 mg laktozy jednowodnej w tabletkce.

Symepezil, 10 mg, tabletka powlekana:

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg chlorowodoru donepezylu (*Donepezili hydrochloridum*), co odpowiada 9,12 mg wolnego donepezylu.
Substancje pomocnicze: 158,64 mg laktozy jednowodnej w tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

5 mg: białe, okrągłe tabletki o średnicy około 7,5 mm.

10 mg: białe, okrągłe tabletki o średnicy około 9,3 mm z linią podziału po jednej stronie.

Linia podziału jest tylko po to, by ułatwić przełamanie tabletki w celu ułatwienia połykania, a nie po to by podzielić tabletkę na dwie równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Symepezil, tabletki powlekane, jest wskazany w leczeniu objawowym łagodnej do średnio ciężkiej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli/pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg/dobę (dawkowanie raz na dobę). Symepezil należy przyjmować doustnie, wieczorem, bezpośrednio przed pójściem spać. 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 chlorowodoru donepezylu. Po ocenie klinicznej leczenia przez miesiąc dawkę 5 mg/dobę, dawkę preparatu Symepezil można zwiększyć do 10 mg/dobę (podawanie raz na dobę). Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki powyżej 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

Leczenie powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu otępienia w chorobie Alzheimera. Rozpoznanie powinno być dokonane

zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem należy rozpocząć tylko wówczas, gdy obecny jest opiekun, który będzie regularnie kontrolował przyjmowanie leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne dla pacjenta działanie preparatu. Dlatego ocena korzyści terapeutycznych donepezylu powinna być wykonywana regularnie. W przypadku ustania korzystnego działania należy rozważyć przerwanie leczenia.

Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie donepezylem.

Po odstawieniu leczenia widoczne jest stopniowe słabnięcie korzystnego działania produktu Symepezil.

Upośledzenie czynności nerek i wątroby

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

Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycję w przypadku dysfunkcji wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki należy przeprowadzać w zależności od tolerancji na lek u każdego pacjenta indywidualnie. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby.

Dzieci

Nie ma wskazań do stosowania preparatu Symepezil u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Symepezil jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na chlorowodorek donepezylu, pochodne piperydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Znieczulenie: Chlorowodorek donepezylu, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiótczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcynylocholino podczas znieczulenia.

Układ krążenia: Z uwagi na ich farmakologiczne działanie, inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie zwiększające napięcie nerwu błędnego i wpływać na częstość akcji serca (np. powodować bradykardię). Powyższe działanie może być 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 napadów padaczkowych. W diagnostyce takich objawów należy wziąć pod uwagę możliwość bloku serca lub dłużej trwające zahamowanie zatokowe.

Układ pokarmowy: Pacjenci o zwiększonym ryzyku rozwoju wrzodów trawiennych, np. z chorobą wrzodową w wywiadzie lub przyjmujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), powinni być pytani o dolegliwości ze strony układu pokarmowego. Badania kliniczne z donepezylem, nie wykazały jednak zwiększenia, w porównaniu z placebo, częstotliwości zapaдания na chorobę wrzodową ani krwawienia z przewodu pokarmowego.

Układ moczowo-płciowy: Chociaż nie zostało to zaobserwowane w badaniach klinicznych z donepezylem, cholinomimetyki mogą powodować zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego.

Układ nerwowy:

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS*) : w związku ze stosowaniem donepezylu, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwpyschotyczne, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się podwyższeniem temperatury ciała, sztywnością mięśni, zaburzeniami ze strony układu autonomicznego, zaburzeniami świadomości i podwyższoną aktywnością kinazy kreatynowej w surowicy. Innymi jego objawami może być mioglobinuria (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych) i ostra niewydolność nerek. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny, bądź pojawienia się wysokiej gorączki niewyjaśnionego pochodzenia, bez innych klinicznych objawów tego zespołu, należy przerwać leczenie.

Napady drgawkowe: uważa się, że cholinomimetyki mogą wywoływać uogólnione drgawki. Jednak drgawki mogą być również objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

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

Należy unikać jednoczesnego podawania chlorowodorku donepezylu z innymi inhibitorami esterazy acetylocholinowej, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

Ciężka niewydolność wątroby: Nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego leku.

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. Kryteria NINDS-AIREN zostały stworzone w celu identyfikacji pacjentów, których otępienie wydaje się być spowodowane wyłącznie z przyczyn naczyniowych oraz w celu wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimera. W pierwszym badaniu odsetek zgonów wynosił 2/198 (1,0%) przy dawce 5 mg chlorowodorku donepezylu, 5/206 (2,4%) przy dawce 10 mg chlorowodorku donepezylu oraz 7/199 (3,5%) w przypadku placebo. W drugim badaniu odsetek zgonów wynosił 4/208 (1,9%) przy dawce 5 mg chlorowodorku donepezylu, 3/215 (1,4%) przy dawce 10 mg chlorowodorku donepezylu oraz 1/193 (0,5%) w przypadku placebo. W trzecim badaniu odsetek zgonów wynosił 11/648 (1,7%) przy dawce 5 mg chlorowodorku 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 znamienna. 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.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek donepezylu i (lub) żaden z jego metabolitów nie hamuje metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani 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 przeciwocholinergicznym. Może również wystąpić synergizm działania w przypadku jednoczesnego stosowania leków, takich jak pochodne suksynylocholino, inne środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, agoniści cholinergiczni lub środki beta-adrenolityczne, które mają wpływ na przewodnictwo w mięśniu sercowym.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

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

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

Produkt Symepezil należy stosować w czasie ciąży jedynie w przypadku niewątpliwej konieczności.

Laktacja

Donepezyl jest wydzielany z mlekiem szczurów. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany z mlekiem matki i nie przeprowadzono badań dotyczących karmiących kobiet. Dlatego też, kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Donepezyl ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Otępienie może powodować upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Ponadto donepezyl może wywoływać zmęczenie, zawroty głowy i kurcze mięśni, szczególnie w momencie rozpoczynania leczenia oraz w trakcie zwiększania dawki. Lekarz prowadzący powinien regularnie oceniać zdolność pacjentów przyjmujących donepezyl do kontynuowania prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie skomplikowanych urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

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

Klasyfikacja narządowa	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 ($<1/10\,000$)
------------------------	----------------------------------	---------------------------------------	---	---	-----------------------------------

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zwykłe przeziębienie			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Anoreksja			
Zaburzenia psychiczne		Omamy** Pobudzenie** Agresywne zachowanie**			
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia* Zawroty głowy Bezsenna	Napady padaczkowe*	Objawy pozapiramidowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Zaburzenia serca			Bradykardia	Blok zatokowo-przedsionkowy Blok przedsionkowo-komorowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaburzenia żołądkowe	Krwawienia 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, tkanki łącznej i kości		Kurcze mięśni			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Zmęczenie Ból			

Badania			Niewielkie zwiększenie stężenia formy mięśniowej kinazy kreatynowej w osoczu		
Urazy i zatrucia		Wypadek			

* 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 Symepezil.

4.9 Przedawkowanie

Szacowana średnia dawka śmiertelna chlorowodoru 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, zaburzenia oddychania, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni oraz obniżoną temperaturę powierzchni ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przełomu cholinergicznego charakteryzującego się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, potliwością, bradykardią, niedociśnieniem, zaburzeniami oddychania zapaścią i drgawkami. Możliwe jest wystąpienie narastającego osłabienia mięśni, co może doprowadzić do zgonu w przypadku, gdy osłabienie obejmuje mięśnie oddechowe.

Podobnie jak w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć zabiegi podtrzymujące czynności życiowe. Jako antidotum na przedawkowanie produktu Symepezil można zastosować trzeciorzędowe środki przeciwocholinergiczne, 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 środków cholinomimetycznych w skojarzeniu z czwartorzędnymi lekami przeciwocholinergicznymi, takimi jak glikopirolan. Nie wiadomo, czy chlorowodorek 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

Chlorowodorek donepezylu jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównej cholinesterazy 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 na dobę dawek wynoszących 5 mg lub 10 mg chlorowodorku donepezylu, spowodowało zahamowanie aktywności esterazy acetylocholinowej (mierzonej w błonach erytrocytów) w stanie stacjonarnym, odpowiednio o 63,6% i 77,3%, po podaniu dawki. Wykazano, że hamowanie acetylocholinesterazy (AChE) w czerwonych krwinkach, przez chlorowodorek donepezylu, jest skorelowane ze zmianami w skali ADAS-cog, mierzącej wybrane elementy zdolności poznawczej. Wpływ chlorowodorku donepezylu na zmianę przebiegu podłoża neuropatologicznego nie był badany. Nie można zatem przypisywać chlorowodorkowi donepezylu żadnego wpływu na postęp choroby.

Skuteczność leczenia chlorowodorkiem donepezylu oceniano w czterech badaniach kontrolowanych placebo: dwóch trwających 6 miesięcy oraz dwóch trwających rok.

W jednym z 6 -cio miesięcznych badań, skuteczność leczenia donepezylem, oceniano przy pomocy trzech kryteriów: skali ADAS-Cog (mierzącej zdolności poznawcze), skali CIBIC-Clinical Interview Based Impression of change with Caregiver Input (skala wrażenia zmiany oparta na klinicznym wywiadzie uwzględniająca ocenę opiekuna) - służącej do oceny ogólnego funkcjonowania oraz skali Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (mierzącej zdolność funkcjonowania w życiu społecznym i w domu) - oceniającej zainteresowania i dbałość o swoją osobę.

Pacjentów, którzy spełniali poniższe kryteria uważano za odpowiadających na leczenie.

Odpowiedź = Poprawa w skali ADAS-Cog o co najmniej 4 punkty

Brak pogorszenia w skali CIBIC +

Brak pogorszenia w skali Activities Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

	Odpowiedź w %	
	Pacjenci w/g zamiaru leczenia n=365	Pacjenci poddani ocenie 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 leku. Czas półtrwania fazy eliminacji wynosi około 70 godzin, dlatego też wielokrotne podawanie pojedynczej dawki dobowej prowadzi do stopniowego zbliżania się do 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-desmetylo-donepezylu z białkami osocza nie jest znany. Dystrybucja chlorowodoru donepezylu do różnych tkanek ciała nie została dokładnie poznana. Jednakże w badaniu przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników płci męskiej o zbliżonej masie ciała, po 240 godzinach od jednokrotnego podania pojedynczej dawki 5 mg znakowanego izotopem węgla ^{14}C chlorowodoru donepezylu, około 28% radioaktywności pozostało w organizmie. Sugeruje to, że chlorowodorek donepezylu i (lub) jego metabolity mogą pozostawać w organizmie przez ponad 10 dni.

Metabolizm/Wydalenie: Chlorowodorek donepezylu jest wydalany z moczem zarówno w postaci niezmienionej jak i zmetabolizowany przez układ cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znakowanego ^{14}C , radioaktywność w osoczu, wyrażona jako procent podanej dawki, była obecna głównie w postaci niezmienionej chlorowodoru donepezylu (30%), 6-O-demetylo-donepezylu (11% - jedyny metabolit wykazujący podobne działanie do chlorowodoru donepezylu), cis-N-tlenku donepezylu (9%), 5-O-demetylo donepezylu (7%) oraz sprzężonego glukuronidu 5-O-demetylo donepezylu (3%). Około 57% całkowitej przyjętej radioaktywności zostało wydalone z moczem (17% w postaci niezmienionej donepezylu) a 14,5% z kałem, co sugeruje, że biotransformacja oraz wydalenie z moczem są głównymi drogami eliminacji leku. 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 i palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenie chlorowodoru donepezylu w osoczu. Nie przeprowadzono odpowiednich badań nad farmakokinetyką donepezylu u zdrowych ochotników w podeszłym wieku ani u pacjentów z chorobą Alzheimera lub z demencją naczyniową. Jednak średnie stężenia w osoczu u pacjentów były zbliżone do stężeń u młodych, zdrowych ochotników.

Stężenia donepezylu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodną i umiarkowaną zaburzoną czynnością wątroby były zwiększone; średnie AUC były większe o 48% i średnie $C_{\max}$ o 39% (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że donepezyl powoduje niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne, czyli działanie pobudzające układ cholinergiczny (patrz punkt 4.9). W testach na komórkach bakterii i ssaków, donepezyl nie wykazywał właściwości mutagennych. W badaniach *in vitro* obserwowano pewne uszkodzenie chromosomów lecz przy stężeniach zdecydowanie toksycznych, ponad 3000 razy większych niż stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym. W teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy nie obserwowano

uszkodzeń chromosomów ani działań genotoksycznych. W długoterminowych badaniach karcynogenności nie stwierdzono działania rakotwórczego ani 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 porodów martwych płodów oraz wczesną przeżywalność noworodków, 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

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Celuloza mikrokryształiczna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry white: HPMC 2910/hypromeloz 5 cP (E646)
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy
Talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki w opakowaniach blistrowych (PVC-PE-PVDC/Aluminium blistry).

Wielkość opakowania: 28 tabletek.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SymPhar Sp. z o.o.

ul. Włoska 1, 00-777 Warszawa
Polska

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

14838, 14839

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

23/09/2008

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

21/02/2013