

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, tabletki powlekane:
Każda tabletki zawiera 5 mg donepezylu chlorowodoru, co odpowiada 4,56 mg wolnego donepezylu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 87,17 mg laktozy jednowodnej w tabletki powlekanej.

Symepezil, 10 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletki zawiera 10 mg donepezylu chlorowodoru, co odpowiada 9,12 mg wolnego donepezylu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 174,33 mg laktozy jednowodnej w tabletki powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Symepezil, 5 mg, tabletki powlekane:
Tabletki powlekane. Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczeniem „ML89” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Symepezil, 10 mg, tabletki powlekane:
Tabletki powlekane. Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczeniem „ML88” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Symepezil jest wskazany w objawowym leczeniu łagodnej do umiarkowanie 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 dawką 5 mg/dobę, dawkę produktu leczniczego Symepezil można zwiększyć do 10 mg/dobę (dawkowanie 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 nadzorowane 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 można rozpocząć tylko wówczas, gdy pacjent ma opiekuna, który będzie regularnie kontrolował przyjmowanie produktu leczniczego przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można kontynuować tak długo, jak długo utrzymuje się korzystne dla pacjenta

działanie produktu leczniczego. Dlatego należy regularnie oceniać korzyści kliniczne ze stosowania donepezylu. W przypadku ustania korzystnego działania należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie donepezylem.

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe cofanie się korzystnych efektów działania produktu leczniczego Symepezil.

Zaburzenie czynności nerek i wątroby

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

Z uwagi na możliwą zwiększoną ekspozycję na działanie produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkt 5.2), zwiększanie dawki należy przeprowadzać w zależności od indywidualnej tolerancji na lek u każdego pacjenta. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci

Nie ma wskazań do stosowania produktu leczniczego Symepezil u dzieci.

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

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

Znieczulenie: Symepezil, jako inhibitor cholinesterazy, może nasilać zwiotczenie mięśni wywołane przez pochodne sukcyńlocholino stosowane podczas znieczulenia.

Układ krążenia: Inhibitory cholinesterazy z uwagi na ich farmakologiczne działanie, mogą zwiększać 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 monitorowani pod kątem wystąpienia objawów choroby wrzodowej. Badania kliniczne z zastosowaniem donepezylu, nie wykazały jednak zwiększenia, w porównaniu z placebo, częstości zapadania na chorobę wrzodową ani krwawienia z przewodu pokarmowego.

Układ moczowo-płciowy: Cholinomimetyki mogą powodować zaburzenia opróżniania pęcherza moczowego, chociaż nie zostało to zaobserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem donepezylu.

Układ nerwowy: Napady drgawek - uważa się, że cholinomimetyki mogą w pewnym stopniu przyczyniać się do wystąpienia uogólnionych napadów drgawkowych, jednak drgawki mogą być również objawem choroby Alzheimera.

Cholinomimetyki mogą nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS*): w związku ze stosowaniem donepezylu, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwpsychotyczne, 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 zwiększoną 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.

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 Symepezil z innymi inhibitorami esterazy acetylocholinowej, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

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

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

Śmiertelność w otępieniu naczyniopochodnym - badania kliniczne:

Przeprowadzono trzy badania kliniczne trwające 6 miesięcy z udziałem pacjentów spełniających kryteria NINDS-AIREN prawdopodobnego lub możliwego otępienia naczyniowego. Kryteria NINDS-AIREN opracowano w celu identyfikacji pacjentów, u 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 dla tych trzech badań dotyczących otępienia naczyniowego 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 grupą przyjmującą placebo.

W łącznej analizie wyników badań choroby Alzheimera (n=4146) oraz badań nad chorobą Alzheimera i innych badań nad otępieniem, w tym badań nad otępieniem naczyniowym (całkowite n=6888), współczynnik zgonów w grupach placebo liczbowo przewyższał ten współczynnik w grupach przyjmujących chlorowodorek donepezylu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek donepezylu ani 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 w metabolizmie donepezylu biorą udział izoenzym 3A4 cytochromu P450 oraz, w mniejszym stopniu, izoenzym 2D6. 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 sukcyńlocholiny, inne środki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, agoniści cholinergiczni lub środki beta-adrenolityczne, które mają wpływ na przewodnictwo w mięśniu sercowym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w okresie 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.

Symepezyl można stosować w okresie ciąży jedynie w razie bezwzględnej konieczności.

Karmienie piersią

Donepezyl jest wydzielany z mlekiem szczurów. Nie wiadomo, czy chlorowodorek donepezylu jest wydzielany z kobiecym mlekiem i nie przeprowadzono badań dotyczących karmiących kobiet. Dlatego 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 i obsługiwanie maszyn.

Otępienie może powodować upośledzenie zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. 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 prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie skomplikowanych maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane to biegunka, kurcze mięśni, zmęczenie, nudności, wymioty i bezsenność.

Działania niepożądane zgłaszane częściej niż w pojedynczych przypadkach wymieniono poniżej i uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja narządowa	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Przeziębienie			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt			
Zaburzenia psychiczne		Omamy** Pobudzenie**			

		Agresywne zachowanie** Nietypowe sny w tym koszmary senne**			
Zaburzenia układu nerwowego		Omdlenia* Zawroty głowy Bezsensowność	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 i tkanki łącznej		Kurcze mięśni			Rabdomioliza****
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Nietrzymanie moczu			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból głowy	Zmęczenie Ból			
Badania diagnostyczne			Niewielkie zwiększenie stężenia mięśniowej kinazy kreatynowej w surowicy		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		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 leczniczego Symepezil.

****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 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, e-mail: ndl@urpl.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 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 ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może prowadzić do przelomu 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, gdy osłabienie obejmuje mięśnie oddechowe.

Podobnie jak w każdym przypadku przedawkowania należy podjąć zabiegi podtrzymujące czynności życiowe. Jako antidotum na przedawkowanie produktu leczniczego Symepzil można zastosować trzeciorzędowe środki przeciwcholinergiczne, 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 czwartorzędowymi lekami przeciwcholinergicznymi, 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; inhibitory acetylocholinoesterazy, kod ATC: N06DA02.

Chlorowodorek donepezylu jest swoistym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinoesterazy, głównej cholinesterazy w mózgu. *In vitro*, chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000- krotnie silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butyrylocholinoesterazy, 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 chlorowodoru 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 acetylocholinoesterazy (AChE) w czerwonych krwinkach przez chlorowodorek donepezylu, jest skorelowane ze zmianami wyników w skali ADAS-cog, mierzącej wybrane elementy zdolności poznawczej. Wpływ chlorowodoru donepezylu na przebieg

podstawowej choroby neurologicznej 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 użyciu 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 przyjmująca 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 znamiennej wzrost odsetka pacjentów, u których stwierdzano odpowiedź na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenia w osoczu osiągane są po około 3 do 4 godzinach po podaniu doustnym. Stężenia w osoczu oraz pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki produktu leczniczego. Końcowy okres półtrwania w osoczu 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 chlorowodorku donepezylu w osoczu i związana z tym aktywność farmakodynamiczna wykazują niewielką zmienność w ciągu dnia.

Pokarm nie wpływał na wchłanianie chlorowodorku donepezylu.

Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu wiąże się u ludzi z białkami osocza w około 95%. Stopień wiązania czynnego metabolitu 6-O-desmetylo-donepezylu z białkami osocza nie jest znany. Dystrybucja chlorowodorku 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 po podaniu pojedynczej dawki 5 mg znakowanego izotopem węgla ¹⁴C chlorowodorku 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 wydalane z moczem (17% w postaci niezmienionego donepezylu) a 14,5% z kałem, co sugeruje, że biotransformacja oraz wydalanie 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 otępieniem naczyniowym. Średnie stężenia w osoczu u tych pacjentów były jednak 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 gdy był podawany ciężarnym samicom szczura w dawkach 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi miał niewielki wpływ na częstość porodów martwych płodów oraz wczesną przeżywalność noworodków (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Talk

Glikol propylenowy
Hypromeloza 5 cps
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172) (wyłącznie tabletki 10 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 28, 56, 84 tabletki.

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

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg - 23181
10 mg - 23182

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.05.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16/03/2017