

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АЛДЕМИЗ 5 mg филмирани таблетки  
ALDEMIZ 5 mg film-coated tablets

ДАТА: 05.03.2009

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg донепезил хидрохлорид (*donepezil hydrochloride*), еквивалентни на 4,56 mg донепезил (*donepezil*).

Помощно вещество: всяка филмирана таблетка съдържа 71,40 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, кръгла, двойно изпъкнала, филмирана таблетка, с шампован надпис «DNP» от едната страна и «5» от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

АЛДЕМИЗ е показан за симптоматично лечение на леки до среднотежки форми на деменция на Алцхаймер.

#### 4.2 ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

##### Възрастни / Пациенти в напреднала възраст:

В началото на лечението се прилага доза от 5 mg дневно (в един прием). АЛДЕМИЗ трябва да се приема перорално вечер преди лягане. Дозата от 5 mg дневно трябва да се прилага минимум в продължение на 1 месец, преди да може да се направи най-ранна оценка за повлияването от лечението и да се достигнат равновесни концентрации на донепезил хидрохлорид. След като се направи клинична оценка на едномесечното лечение с доза 5 mg/ден, дозата на АЛДЕМИЗ може да се повиши до 10 mg/ден (в един прием). Максималната препоръчвана дневна доза е 10 mg. Приложението на по-високи дози от 10 mg/ден не е изследвано в клинични изпитвания.

Лечението трябва да започне и да продължи под наблюдение на лекар с опит в диагностиката и лечението на деменция на Алцхаймер. Диагнозата трябва да бъде поставена съгласно общоприетите принципи (напр. DSM IV, ICD 10). Лечението с донепезил хидрохлорид трябва да започне само в случай, че е осигурен болногледач, който редовно да контролира приема на лекарствения продукт от болния. Поддържащото лечение може да продължи толкова дълго, колкото време е налице терапевтичен ефект за пациента. Следователно е необходимо да се прави периодична преоценка на клиничният ефект от лечението с донепезил хидрохлорид. Лечението трябва да се преустанови, когато има доказателства за липсата на терапевтичен ефект. Не е възможно да се предвиди индивидуалният отговор на всеки пациент към донепезил хидрохлорид.

При прекъсване на лечението се наблюдава постепенно изчезване на постигнатите благоприятни ефекти от АЛДЕМИЗ.

##### Бъбречна и чернодробна недостатъчност:

Подобна схема на дозиране може да бъде приложена и при пациенти с бъбречна недостатъчност, тъй като клирънсът на донепезил хидрохлорид не се повлиява от това състояние.

При пациенти с лека до средно тежка чернодробна недостатъчност (вижте точка 5.2. Фармакокинетични свойства) е възможно да нарасне концентрацията на активното вещество в организма, ето защо при тях повишаването на дозата трябва да става в зависимост от индивидуалната поносимост. Няма данни за приложението на АЛДЕМИЗ при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

##### Деца и подрастващи:

Не се препоръчва приложението на АЛДЕМИЗ при деца.

#### 4.3. Противопоказания



Свръхчувствителност към активното вещество, пиперидинови производни или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не е изследвано приложението на АЛДЕМИЗ при пациенти с тежка деменция на Алцхаймер, други типове деменция или други типове паметови разстройства (напр. възрастово нарушаване на когнитивните функции).

*Анестезия:* Като холинестеразен инхибитор е вероятно АЛДЕМИЗ да потенцира ефекта на сукцинилхолиновите миорелаксанти по време на анестезия.

*Сърдечно-съдови заболявания:* Поради фармакологичното им действие, холинестеразните инхибитори могат да имат ваготоничен ефект върху сърдечната честота (напр. брадикардия). Възможността за такъв ефект може да е особено важна при пациенти със "синдром на синусовия възел" или други суправентрикуларни нарушения в проводната система на сърцето като синоатриален или атриовентрикуларен блок.

Докладвани са случаи на синкоп и припадъци. При изследване на такива пациенти трябва да се отчита възможността от възникване на сърдечен блок и дълги синусови паузи.

*Урогенитални:* Въпреки, че не е наблюдавано при клинични проучвания на донепезил хидрохлорид, холиномиметиците могат да предизвикат обструктивни симптоми от страна на пикочния мехур.

*Неврологични заболявания:* Припадъци: Счита се, че холиномиметиците могат да причинят генерализирани конвулсии. Повишеното предразположение към припадъци, обаче, може да е симптом на болестта на Алцхаймер.

Холиномиметиците могат да имат потенциал да обострят или да индуцират екстрапирамидни симптоми.

*Белодробни заболявания:* Поради холиномиметичното им действие, холинестеразните инхибитори трябва да се предписват много внимателно при пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.

Трябва да се избягва приложението на АЛДЕМИЗ едновременно с други инхибитори на ацетилхолинестеразата, агонисти или антагонисти на холинергичната система.

*Тежка чернодробна недостатъчност:* Няма данни за приложението на АЛДЕМИЗ при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Затова пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да го приемат.

#### Смъртност в клинични изпитвания за съдова деменция

Проведени са три клинични изпитвания с продължителност по 6 месеца, проучващи лица, които отговарят на NINDS-AIREN критериите за предполагаема или вероятна съдова деменция (СД). NINDS-AIREN критериите са проектирани с цел да се идентифицират пациенти, чиято деменция се дължи единствено на съдови причини, и да се изключат пациенти с болестта на Алцхаймер. В първото клинично изпитване, коефициентът на смъртност е бил 2/198 (1.0%) при прием на 5 mg донепезил хидрохлорид, 5/206 (2.4%) при прием на 10 mg донепезил хидрохлорид и 7/199 (3.5%) при плацебо. При второто клинично изпитване, коефициентът на смъртност е бил 4/208 (1.9%) при прием на 5 mg донепезил хидрохлорид, 3/215 (1.4%) при прием на 10 mg донепезил хидрохлорид и 1/193 (0.5%) при плацебо. В третото клинично изпитване, коефициентът на смъртност е бил 11/648 (1.7%) при прием на 5 mg донепезил хидрохлорид и 0/326 (0%) при плацебо. Процентът на смъртност в трите клинични изпитвания за СД, обединен за групата на донепезил хидрохлорид (1.7%) е бил по-висок, отколкото за групата на плацебо (1.1%), но тази разлика не е статистически значима. Болшинството от смъртните случаи при пациентите, приемащи или донепезил хидрохлорид или плацебо, изглежда е резултат от различни съдово-обусловени причини, които биха могли да се очакват при тази популация от лица в напреднала възраст със съществуващо съдово заболяване. Анализът на всички сериозни нефатални и фатални съдови събития не е показал разлика в честотата на проява в групата на донепезил хидрохлорид в сравнение с тази на плацебо.

В обобщени проучвания за болестта на Алцхаймер (n=4146) и при обединяване на тези проучвания с други клинични изпитвания за деменция, включително и проучвания за съдова деменция (общо



n=6888), процентът на смъртност в групите на плацебо значително е надвишавал този в групите на донепезил хидрохлорид.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Донепезил хидрохлорид и/или някои от неговите метаболити не инхибират метаболизма на теофилин, варфарин или дигоксин при хора. Метаболизмът на донепезил хидрохлорид не се влияе от едновременно приложение на дигоксин, симетидин, тиоридазин, рисперидон, карбидопа/леводопа, сертралин или кетоконазол. При *in vitro* проучвания е установено, че изоензимите 3A4 и в по-малка степен 2D6 на цитохром P-450 участват в метаболизма на донепезил хидрохлорид. Проучвания на лекарствени взаимодействия, проведени *in vitro*, са показали, че кетоконазол и квинидин, инхибитори респективно на CYP3A4 и 2D6, инхибират метаболизма на донепезил хидрохлорид. Следователно тези и други CYP3A4 инхибитори, като итраконазол и еритромицин, и инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин, могат да инхибират метаболизма на донепезил хидрохлорид. В проучвания при здрави доброволци кетоконазол повишава средните концентрации на донепезил хидрохлорид с около 30%. Ензимни индуктори като рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол могат да понижат концентрациите на донепезил хидрохлорид. Тъй като не може предварително да се каже какъв по размер ще бъде един инхибиращ или индуциращ ефект, тези лекарствени комбинации трябва да се използват много внимателно. Донепезил хидрохлорид има потенциал за взаимодействие с лекарствени продукти с антихолинергична активност. Съществува потенциал за синергична активност при едновременно приложение с лекарства като сукцинилхолин, други нервно-мускулни блокери или холинергични агонисти или бета-блокери, които имат ефект върху сърдечната проводимост.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Бременност:

Няма достатъчно данни за употребата на донепезил хидрохлорид при бременни жени.

Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност, но са показали пери- и постнатална токсичност (Вижте точка 5.3.). Потенциалният риск при хора не е известен.

АЛДЕМИЗ не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

##### Кърмене:

Донепезил хидрохлорид се екскретира в майчиното мляко при плъхове. Не е известно, дали той се екскретира в майчиното мляко при хора, и не са проведени проучвания при кърмачки. Следователно жените, които приемат донепезил хидрохлорид не трябва да кърмят.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

АЛДЕМИЗ повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Болестта на Алцхаймер може да наруши способността за шофиране или за работа с машини. Освен това донепезил хидрохлорид може да предизвика умора, световъртеж и мускулни крампи предимно в началото на лечението и при повишаване на дозата. Лекуващият лекар трябва внимателно да прецени, дали пациентите на донепезил хидрохлорид, могат да шофират или да работят с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции са диария, мускулни крампи, умора, гадене, повръщане и безсъние. Нежеланите лекарствени реакции, за които има повече съобщения, отколкото като за изолирани случаи, са изброени по-долу съгласно системно-органната класификация и честота им на проява.

Честотите се дефинират, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Система в организма	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Изследвания			Минимално повишение на серумните концентрации на креатинкиназата	
Сърдечни нарушения			Брадикардия	Синоатриален блок, Атривентрикуларен блок
Нарушения на нервната система		Синкоп Световъртеж Безсъние	Припадъци*	Екстрапирамидни симптоми
Стомашно-чревни нарушения	Диария Повръщане	Гадене Абдоминални смущения	Гастроинтестинален кръвоизлив Стомашна и дуоденална язва	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инконтиненция на урината		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Сърбеж		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни крампи		
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия		
Инфекции и инфестации		Обикновена настинка		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Злополуки		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Главоболие	Умора Болка		
Хепато-билиарни нарушения				Чернодробни увреждания, включително хепатит***
Психични нарушения		Халюцинации ** Ажитация ** Агресивно поведение**		

\* При преглед на пациенти със синкоп или припадъци трябва да се има предвид възможността за сърдечен арест или дълги синусови паузи. (Вижте точка 4.4.).

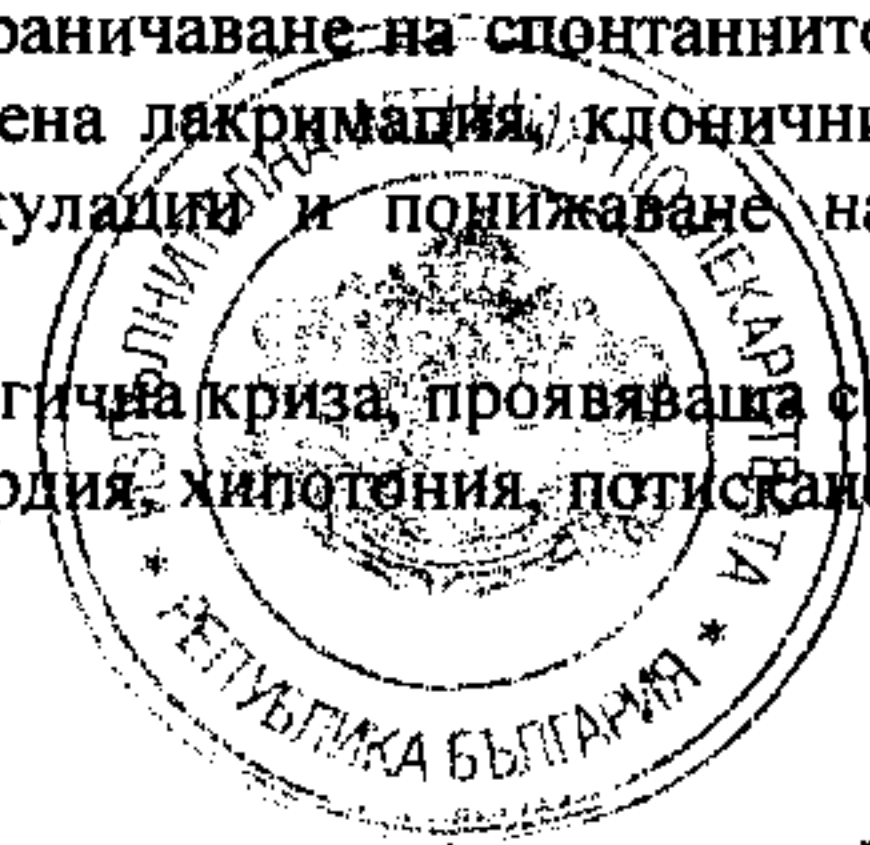
\*\* Честотата на проява на случаите с халюцинации, ажитация и агресивно поведение намалява с намаляване на дозата или при прекъсване на лечението.

\*\*\* В случай на неочаквано чернодробно увреждане трябва да се прекрати лечението с АЛДЕМИЗ.

#### 4.9. Предозиране

Определената средна летална доза донепезил хидрохлорид след приложение на еднократна перорална доза при мишки и плъхове е респективно 45 и 32 mg/kg или приблизително 225 и 160 пъти максималната препоръчвана доза при хора от 10 mg дневно. Дозозависими признаци на холинергична стимулация са наблюдавани при животни и включват ограничаване на спонтанните движения, невъзможност за изправяне, олюляваща се походка, повишена лакримация, клонични конвулсии, затруднено дишане, повишена саливация, миоза, фасцикулации и понижаване на повърхностната телесна температура.

Предозирането с холинергични инхибитори може да доведе до холинергична криза, проявяваща се със силно гадене, повръщане, повишена саливация, изпотяване, брадикардия, хипотония, потискане



на дишането, колапс и конвулсии. Възможно е да възникне изразена мускулна слабост, която може да доведе до смърт при засягане на дихателната мускулатура.

Както при всеки случай на предозиране се провеждат обичайните поддържащи мероприятия. Като антидот при предозиране на АЛДЕМИЗ могат да бъдат използвани терциерни антихолиннергици като атропин. Препоръчваме интравенозно титриране с атропин сулфат до постигане на необходимия ефект: първоначално се прилага интравенозно доза от 1,0 до 2,0 mg с последващо дозиране съобразно клиничното повлияване. При едновременно приложение на холиномиметици с кватернерни антихолиннергици като гликопиролат е наблюдавано атипично повлияване на кръвното налягане и сърдечната честота. Не е известно дали донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да се отстранят чрез диализа (хемодиализа, перитонеална диализа или хемофилтрация).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства за деменция; антихолинестеразни средства

АТС код: N06DA02

Донепезил хидрохлорид е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, преобладаващата холинестераза в мозъчната тъкан. Донепезил хидрохлорид *in vitro* е 1000 пъти по-мощен инхибитор на този ензим, отколкото на бутирилхолинестеразата, ензим, който е разпространен преди всичко извън ЦНС.

#### Болест на Алцхаймер

При пациенти с болестта на Алцхаймер, включени в клинични изпитвания, приложението на еднократна дневна доза от 5 mg или 10 mg донепезил хидрохлорид води до равновесно инхибиране на респективно 63,6% и 77,3% от ацетилхолинестеразната активност (измерена в еритроцитните мембрани) при измерването ѝ след приема на лекарствения продукт. Инхибирането на ацетилхолинестеразата (АХЕ) в червените кръвни клетки от донепезил хидрохлорид корелира във висока степен с промените в ADAS-cog, чувствителна скала, с която се проучват определени аспекти от когнитивните функции. Не е проучен потенциалът на донепезил хидрохлорид да променя протичането на налична невропатология. Ето защо не може да се счита, че донепезил хидрохлорид може да има някакъв ефект върху развитието на заболяването.

Ефектът от лечението с донепезил хидрохлорид е наблюдаван в четири плацебо-контролирани клинични изпитвания, 2 изпитвания с продължителност 6 месеца и две - с продължителност 1 година.

В 6 месечни клинични изпитвания е направен анализ и заключения относно приложението на донепезил хидрохлорид, като са използвани три критерия за оценка на ефективността: ADAS-Cog (мярка за когнитивното действие), Клинично интервю, което се базира на впечатленията за промяна в състоянието на болния с участие на болногледача (мярка за общите функции) и активностите, оценени по Подскала за ежедневните активности на Скалата за класифициране на клинична деменция (мярка за възможностите в обществото, дома, хобита и грижа за себе си).

Пациенти, които отоговарят на посочените по-долу критерии, се определят като повлияващи се от лечението.

Повлияване = Подобряване на ADAS-Cog с минимум 4 точки.

Липса на влошаване в Клиничното интервю

Липса на влошаване по Подскалата за ежедневните активности на Скалата за класифициране на клиничната деменция

	% Повлияване	
	Общ брой пациенти, влезли в проучването (n = 365)	Пациенти, които подлежат на оценка (n = 352)
Плацебо група	10%	10%
Донепезил хидрохлорид 5 mg филмирани таблетки група	18%*	18%*
Донепезил хидрохлорид 10 mg филмирани таблетки група	21%*	



\*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$

Донепезил хидрохлорид предизвиква доза-зависимо, статистически значимо повишаване на процента на пациентите, които се определят като повлияващи се от лечението.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

**Абсорбция:** Максималните плазмени концентрации се достигат приблизително 3-4 часа след пероралното приложение. Плазмените концентрации и площта под кривата нарастват пропорционално на дозата. Терминалният полуживот на разпределение е приблизително 70 часа, така че приложението на многократни дози под формата на един прием дневно има за резултат постепенно достигане на равновесни концентрации. Приблизителни равновесни концентрации се достигат до 3 седмици след започване на терапията. След като веднъж се достигнат равновесни плазмени концентрации на донепезил хидрохлорид, съответната фармакодинамична активност показва слаба вариабилност в течение на деня.

Абсорбцията на донепезил хидрохлорид не се повлиява от приема на храна.

**Разпределение:** донепезил хидрохлорид се свързва приблизително в 95% с човешките плазмени протеини. Свързването с плазмените протеини на активния метаболит 6-О-дезметилдонепезил не е установено. Разпределението на донепезил хидрохлорид в различните телесни тъкани не е напълно проучено. При проведените при здрави доброволци проучвания, обаче, е установено, че 240 часа след приложението на 5 mg донепезил хидрохлорид, маркиран с  $^{14}\text{C}$ , приблизително 28% от маркера не е бил възстановен. Това предполага, че донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да персистират в тялото за повече от 10 дни.

**Метаболизъм/екскреция:** Донепезил хидрохлорид се елиминира и чрез отделителната система и чрез метаболизиране от системата на цитохром P450 до многобройни метаболити, от които не всички са идентифицирани. След приложение на еднократна доза от 5 mg донепезил хидрохлорид, маркиран с  $^{14}\text{C}$ , плазмената радиоактивност, изразена като процент от приложената доза, е била представена предимно като непроменен донепезил хидрохлорид (30%), 6-О-дезметилдонепезил (11% - единственият метаболит, който проявява активност, близка до тази на донепезил хидрохлорид), донепезил-цис-N-оксид (9%), 5-О-дезметилдонепезил (7%) и глюкорунирания конюгат на 5-О-дезметилдонепезил (3%). Приблизително 57% от цялото количество радиоактивен маркер е установено в урината (17% като непроменен донепезил) и 14,5% във фецеса, което дава основание да се счита, че екскрецията в урината и метаболизмът са първични пътища за елиминиране. Няма данни, които да говорят за ентерохепатална рециркулация на донепезил хидрохлорид и/или някой от неговите метаболити.

Плазмените концентрации на донепезил хидрохлорид намаляват с плазмен полуживот от приблизително 70 часа.

Полът, расата и тютюнопушенето нямат клинично значим ефект върху плазмените концентрации на донепезил хидрохлорид. Фармакокинетиката на донепезил хидрохлорид не е проучвана специално при здрави доброволци в напреднала възраст или при пациенти с Алцхаймер или с съдова деменция. Средните плазмени концентрации при тези пациенти, обаче, са във висока степен сходни с тези при здрави млади доброволци.

При пациенти с лека до средно тежка чернодробна недостатъчност е наблюдавано повишение на равновесните концентрации на донепезил хидрохлорид; средно на AUC с 48% и средно на  $C_{\text{max}}$  с 39% (вижте точка 4.2.).

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Разширени проучвания при експериментални животни са установили, че това съединение предизвиква малко ефекти извън фармакологичните, които съответстват на неговото действие като холинергичен стимулатор (вижте точка 4.9.). Резултатите от проведени тестове за мутагенност, при които са използвани бактериални клетки и клетки от бозайници, не дават доказателства за мутагенен потенциал на донепезил хидрохлорид. In vitro са наблюдавани някои кластогенни ефекти при използване на концентрации, които са явно токсични за клетките и надвишават 5000 пъти равновесните плазмени концентрации. При използване на микронуклеарен in vivo модел при мишки не са наблюдавани кластогенни или други генотоксични ефекти. Няма данни за



канцерогенен потенциал при дългосрочни проучвания върху карциногенността, както при плъхове, така и при мишки.

Донепезил хидрохлорид не оказва влияние върху фертилитета на плъхове и тератогенен потенциал при плъхове или зайци, но в известна степен повлиява смъртността при раждане и ранната преживяемост при приложение при бременни плъхове в доза 50 пъти, надвишаваща дозата, прилагана при хора (Вижте точка 4.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

*Ядро на таблетката:*

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте, прежелатинизирано

Целулоза, микрокристална

Хидроксипропилцелулоза

Хидроксипропилцелулоза, ниско субституирана

Магнезиев стеарат

*Филмово покритие:*

Хипромелоза

Титанов диоксид (E 171)

Макрогол 400

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4. Специални условия за съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5. Данни за опаковката**

Бяла бутилка (HDPE) със защитена от деца PP-капачка (съдържа сак със силикагел като сушител) с 28, 30 или 100 филмирани таблетки.

PVC/Aclar/Alu блистер с 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 или 120 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

	Dr. Reddy's Laboratories (UK) Ltd
✉ Адрес:	6, Riverview Road, Beverley, East Yorkshire, HU17 0LD
🌐 Държава:	Великобритания
☎ Телефон:	+44 1482 860228
📠 Факс:	+44 1482 862042

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

