



При отсъствие на доказателства за терапевтичен ефект, трябва да се обмисли спиране на лечението. Индивидуалният отговор към донепезилов хидрохлорид не може да бъде предсказан.

При спиране на лечението се наблюдава постепенно намаляване на благоприятните ефекти на донепезилов хидрохлорид.

#### **Пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане:**

При пациенти с бъбречно увреждане може да се следва приблизително същата препоръка за дозиране, тъй като клирънсът на донепезилов хидрохлорид не се променя от това състояние.

Поради възможното повишаване на експозицията при леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 5.2), повишаването на дозата трябва да се прави съобразно индивидуалната поносимост. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### **Деца и юноши:**

Донепезилов хидрохлорид не се препоръчва за употреба при деца и юноши.

### **4.3 Противопоказания**

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

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

Употребата на донепезилов хидрохлорид при пациенти с тежка деменция при болестта на Alzheimer, други видове деменция или други видове нарушения на паметта (напр. възрастово нарушение на когнитивните функции), не е била проучена.

**Анестезия:** Донепезилов хидрохлорид като холинестеразен инхибитор е вероятно да усилва миорелаксацията от сикцинил-холинов тип по време на анестезия.

**Сърдечно-съдови състояния:** Поради фармакологичното си действие, холинестеразните инхибитори могат да проявят ваготонични ефекти върху сърдечната честота (напр. брадикардия). Възможността за подобна проява може да е особено важна за пациенти със “синдрома на болния синусов възел” или други състояния с нарушена надкамерна проводимост като сино-атриален или атриовентрикуларен блок.

Не са били получени съобщения за синкоп или гърчове. При преглед на такива пациенти трябва да се има предвид вероятността за поява на сърдечен блок или продължителни синусови паузи.

**Стомашно-чревни състояния:** Пациенти с повишен риск от поява на язви, напр. такива с анамнеза за язвена болест или такива, получаващи едновременно и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), трябва да бъдат наблюдавани за подобни симптоми. Все пак, клиничните изпитвания с донепезилов хидрохлорид не са показали повишаване спрямо плацебо на честотата на пептичните язви или кръвоизливите от стомашно-чревния тракт.

**Генито-уринарни:** Холиномиметиците могат да доведат до обструкция на пикочния мехур, въпреки, че по време на клинични изпитвания с донепезилов хидрохлорид не са били наблюдавани.

**Неврологични състояния:** Гърчове: Счита се, че холиномиметиците имат потенциал да предизвикват генерализирани гърчове. Все пак, гърчовата симптоматика може да се прояви на болестта на Alzheimer.

Холиномиметиците могат да влошат или предизвикат екстрапирамидни симптоми.



**Белодробни състояния:** Поради холиномиметичната им активност, холинестеразните инхибитори трябва да се предписват предпазливо на пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.

Прилагането на донепезилов хидрохлорид едновременно с други инхибитори на ацетилхолинестеразата, агонисти или антагонисти на холинергичната система, трябва да се избягва.

**Тежко чернодробно увреждане:** Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане.

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

#### **Смъртност при клинични изпитвания на съдово-индуцирана деменция**

Били са проведени три клинични изпитвания с продължителност шест месеца, проучвали пациенти, отговарящи на критериите на NINDS-AIREN за възможна или вероятна съдово-индуцирана деменция. NINDS-AIREN критериите са създадени да идентифицират пациенти, при които деменцията очевидно е единствена вследствие на съдови причини и да бъдат изключени пациенти с болестта на Alzheimer. При първото изпитване смъртността е била 2/198 (1,0%) с донепезилов хидрохлорид 5 mg, 5/206 (2,4%) при донепезилов хидрохлорид 10 mg и 7/199 (3,5%) в групата с плацебо. Във второто клинично изпитване смъртността е била 4/208 (1,9%) в групата на донепезилов хидрохлорид 5 mg, 3/215 (1,4%) с донепезилов хидрохлорид 10 mg и 1/193 (0,5%) в групата с плацебо. В третото клинично изпитване смъртността е била 11/648 (1,7%) с донепезилов хидрохлорид 5 mg и 0/326 (0%) в групата с плацебо. Като цяло, смъртността в трите клинични изпитвания на пациенти със съдово-индуцирана деменция за групите на донепезилов хидрохлорид (1,7%) е била по-висока като число, в сравнение с групата на плацебо (1,1%), макар, че тази разлика не е била статистически значима. Голямата част от случаите на смърт при пациенти, приемащи донепезилов хидрохлорид или плацебо изглежда са резултат на съдови причини, които могат да се очакват при тази популация от пациенти в старческа възраст с подлежащи съдови заболявания. Анализ на всички сериозни нефатални и фатални съдови инциденти не е показал разлика в честотата между групите на донепезилов хидрохлорид и плацебо.

При обобщаване на данните от изпитвания сред пациенти с болестта на Alzheimer (n=4146) и след събирането им с резултатите от други изпитвания, включващи изпитвания сред болни със съдово-индуцирана деменция (общо n=6888), смъртността в групите на плацебо е била по-висока като цифрово изражение в сравнение с групите на донепезилов хидрохлорид.

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

Донепезилов хидрохлорид и/или който и да е от неговите метаболити не инхибират метаболизма на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин при хора. Метаболизмът на донепезилов хидрохлорид не се повлиява от едновременното прилагане на дигоксин или циметидин.

Проучванията *in vitro* са показали, че цитохром P450 изоензимите 3A4 и в по-малка степен 2D6 участват в метаболизма на донепезилов хидрохлорид. Проучванията за лекарствени взаимодействия *in vitro* са показали, че инхибиторите на CYP3A4 и 2D6, кетоконазол и съответно хинидин, инхибират метаболизма на донепезилов хидрохлорид. Затова, тези и други инхибитори на CYP2D6 като флуоксетин не могат да инхибират метаболизма на донепезилов хидрохлорид. В изпитване със здрави доброволци, кетоконазол е повишил средните концентрации на донепезилов хидрохлорид с около 30%.

Ензимните индуктори като рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол могат да намалят нивата на донепезилов хидрохлорид. Тъй като силата на инхибиращите или индуциращите ефекти е неизвестна, такива комбинации от лекарствени продукти трябва да се използват предпазливо.



Донезепилов хидрохлорид е в състояние да взаимодейства с лекарства, притежаващи антихолинергична активност. Освен това, съществува потенциал за синергизъм при комбинирана терапия, включваща лекарства като сукцинилхолин, други невромускулни блокери или холинергични агонисти или бета-блокери, които имат въздействие върху сърдечната проводна функция.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### **Бременност:**

Липсват данни за употребата на донезепилов хидрохлорид при бременни жени.

Проучванията при животни не са показали тератогенни ефекти, но е била установена перинатална токсичност (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност). Потенциалният риск за хора е неизвестен.

Донезепилов хидрохлорид не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорични индикации за това.

##### **Кърмене:**

Донезепилов хидрохлорид се екскретира в млякото на плъхове. Не е известно дали веществото се екскретира в кърмата и няма проучвания при кърмещи жени. Затова жени, приемащи донезепилов хидрохлорид не трябва да кърмят.

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

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

Деменцията може да наруши способността за шофиране или да компрометира способността за работа с машини. Освен това, донезепилов хидрохлорид може да предизвика отпадналост, световъртеж и мускулни крампи, главно в началото на лечението или при повишаване на дозата. Лекуващият лекар трябва рутинно да преценява способността на пациентите, приемащи донезепилов хидрохлорид да шофират или да работят със сложни машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции са диария, мускулни крампи, отпадналост, гадене, повръщане и безсъние.

Нежеланите реакции, които са съобщавани по-често от изолирани случаи са описани по-долу, съобразно системно-органични класове и честота. Честотата е определена както следва: много често ( $\geq 1/10$ ), често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечесто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ), неизвестни (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Системо-органични класове	Много често	Често	Нечесто	Редки
Инфекции и инфестации		Простуда		
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия		
Психични нарушения		Халюцинации** Възбуда** Агресивно поведение**		
Нарушения на нервната система		Синкоп* Световъртеж	Припадъци*	Екстрапирамидни симптоми



		Безсъние	
Сърдечни нарушения			Брадикардия Сино-атриален блок, Атрио-вентрикуларен блок
Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене	Повръщане Коремен дискомфорт	Кръвоизлив от стомашно чревния тракт Стомашна и дуоденална язва
Хепатобилиарни нарушения			Нарушения на чернодробната функция, включително хепатит***
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Обрив Сърбеж	
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни крампи	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инконтиненция на урина	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Главоболие	Отпадналост Болка	
Изследвания			Леко повишаване на серумната концентрация на мускулната креатинин киназа
Травми и отравяния		Инциденти	

\*При изследваните за синкоп или припадъци пациенти, трябва да се има предвид възможността за поява на сърдечен блок или дълги синусови паузи (вж. точка 4.4).

\*\*Съобщените халюцинации, възбуда и агресивно поведение са отзвучали при намаляване на дозата или спиране на лечението.

\*\*\*При необяснимо нарушение на чернодробната функция трябва да се обмисли спиране на лечението с донепезилов хидрохлорид.

#### 4.9 Предозиране

Определената средна летална доза на донепезилов хидрохлорид след прилагане на единична перорална доза на мишки и плъхове е била 45, респ. 32 mg/kg, което е приблизително 225 и 160 пъти над максималната препоръчителна доза за хора от 10 mg дневно. Свързаните с дозата прояви на холинергична стимулация са били наблюдавани при животни и включват редуциране на спонтанните движения, заемане на позиция по корем, олюляваща се походка, лакримация, клонични гърчове, потискане на дишането, повишено отделяне на слюнка, миога, мускулни потрепвания и понижаване на телесната температура.

Предозирането с холинестеразни инхибитори може да доведе до холинергична криза, характеризираща се с тежко гадене, повръщане, хиперсаливация, изпотяване, брадикардия, хипотония, потискане на дишането, колапс и конвулсии. Възможно е развитие на задълбочаваща се мускулна слабост, което да доведе до смърт при ангажиране на дихателната мускулатура.



При всички случаи на предозиране трябва да се предприемат общоукрепващи мерки. Като антидот на интоксикацията с донепезилов хидрохлорид могат да се използват третични антихолинергици, като атропин. Препоръчва се интравенозно приложение на атропинов сулфат с внимателно титриране на дозата: начална доза от 1,0 до 2,0 mg интравенозно с последващи дози определени в зависимост от клиничния отговор. При употребата на други холиномиметици с кватернерни антихолинергици като глюкопиролат, са били докладвани атипични отговори на артериалното налягане и сърдечната честота. Не е известно дали донепезилов хидрохлорид и/или неговите метаболити се отстраняват чрез диализа (хемодиализа, перитонеална диализа или хемофилтрация).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства за лечение на деменция; антихолинестеразни инхибитори, АТС код: N06DA02

Донепезилов хидрохлорид е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, която е основната холинестераза в мозъчната тъкан. *In vitro* донепезилов хидрохлорид е повече от 1000-кратно по-могъщ инхибитор на този ензим, в сравнение с бутирилхолинестеразата, ензим, който се открива предимно извън централната нервна система.

#### *Деменция при болестта на Alzheimer*

При пациенти с деменция вследствие на болестта на Alzheimer включени в клинични изпитвания, прилагането на единична доза от 5 mg или 10 mg донепезилов хидрохлорид е довело до инхибиране на активността на ацетилхолинестеразата в състояние на *steady-state* (измерено в еритроцитната мембрана) в 63,6% и 77,3%, съответно при определяне след приема. Било е установено, че инхибирането на ацетилхолинестеразата в еритроцитите от донепезилов хидрохлорид корелира с промените в ADAS-cog, чувствителен показател, който се използва за изследване на определени аспекти от познавателните способности. Потенциалът на донепезилов хидрохлорид да промени хода на основното невропатологично състояние не е бил проучван. По тази причина се счита, че донепезилов хидрохлорид има някакъв ефект върху прогресията на заболяването.

Ефикасността на терапията с донепезилов хидрохлорид е била проучвана в четири плацебо контролирани клинични изпитвания, 2 от които са били с продължителност 6 месеца и 2 с едногодишна продължителност.

В 6-месечно клинично изпитване е бил направен анализ при приключване на терапията с донепезилов хидрохлорид, като е използвана комбинация от три критерия за ефикасност: ADAS-cog (за измерване на познавателните способности), клинично интервю с болногледача за впечатления от промените (CIBIC) (измерване на общата функция) и подskalата за активност в ежедневието от Скалата за клинично определяне на деменцията (измерване способността за обществена активност, грижи за дома и за себе си, занимание с хоби).

Пациентите, които са изпълнили описаните по-долу критерии се приемат за такива, които са отговорили на терапията:

Отговор =  
 Подобряване на ADAS-Cog в поне 4 точки  
 Без влошаване на CIBIC +  
 Без влошаване на подskalата за активност в ежедневието от Скалата за клинично определяне на деменцията

	% Отговор	
	ITT популация	Популация, подлежаща на
	n=365	оценка



		n=352
Група с плацебо	10%	10%
Група с Донепезил 5 mg	18%*	18%*
Група с Донепезил 10 mg	21%*	22%**

\* p<0.05

\*\* p<0.01

Донепезилов хидрохлорид е довел до дозо-зависимо, статистически значимо повишаване на процента на пациенти, които са били определени като отговорили на терапията.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

**Абсорбция:** Максималните плазмени нива се достигат приблизително 3 до 4 часа след перорално приложение. Плазмените концентрации и площта под кривата нарастват пропорционално на дозата. Терминалният елиминационен полуживот е приблизително 70 часа, като по тази причина многократното прилагане на единични дневни дози води до постепенно достигане на стационарно състояние. Приблизително точното стационарно състояние се достига в рамките на 3 седмици след началото на терапията. Веднъж постигнато стационарно състояние, плазмените концентрации на донезепилов хидрохлорид и съответната фармакодинамична активност показват слаба вариабилност в денонощието.

Приемът на храна не повлиява абсорбцията на донезепилов хидрохлорид.

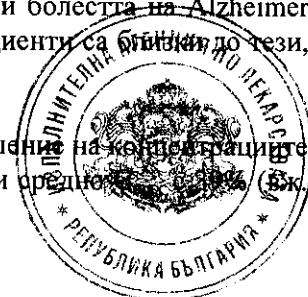
**Разпределение:** Донезепилов хидрохлорид се свързва с плазмените протеини приблизително в 95%. Свързването с плазмените протеини на активния метаболит 6-О-дезметилдонезепил е неизвестно. Разпределението на донезепилов хидрохлорид в различните тъкани на тялото не е точно проучено. Все пак, по време на проучване проведено при здрави доброволци мъже, 240 часа след прилагането на единична доза от 5 mg <sup>14</sup>C-маркиран донезепилов хидрохлорид, приблизително 28% от приложената доза остава неоткрита. Това предполага, че донезепилов хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да персистират в организма за повече от 10 дни.

**Метаболизъм/Екскреция:** Донезепилов хидрохлорид се екскретира в урината както непроменен, така и метаболизиран от ензимната система на цитохром P450 до множество метаболити, от които не всички са идентифицирани. След прилагане на единична доза от 5 mg <sup>14</sup>C-маркиран донезепилов хидрохлорид, плазмената радиоактивност изразена като процент от приложената доза се е състояла главно от интактен донезепилов хидрохлорид (30%), 6-О-дезметил донепезил (11% - единственият метаболит, който показва активност сходна с тази на донепезилов хидрохлорид), донепезил-цис-N-оксид (9%), 5-О-дезметил донепезил (7%) и глюкуронидов конюгат на 5-О-дезметил донепезил (3%). Приблизително 57% от цялата приложена радиоактивно-маркирана доза е била открита в урината (17% като непроменен донезепил), а 14,5% е била открита във фецеса, което предполага биотрансформацията и екскрецията в урината като главни пътища за елиминиране. Няма доказателства, показващи ентерохепатален кръговрат на донезепилов хидрохлорид и/или на който и да е от неговите метаболити.

Плазмените концентрации на донезепилов хидрохлорид намаляват с полуживот от около 70 часа.

Полът, расата и тютюнопушенето нямат клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на донезепилов хидрохлорид. Фармакокинетиката на донезепилов хидрохлорид не е официално проучвана при здрави пациенти в старческа възраст, такива с деменция при болестта на Alzheimer или съдово-индуцирана деменция. Все пак, средните плазмени нива при пациенти са били подобни до тези, наблюдавани при млади здрави доброволци.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е установено повишаване на концентрациите на донезепилов хидрохлорид в стационарно състояние; средно AUC с 48% и средно C<sub>max</sub> с 39% (вж. точка 4.2).



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Обширни проучвания при животни са показали, че това съединение предизвиква няколко ефекта, които са различни от очакваните фармакологично обосновани ефекти, състоящи се в активността му като холинергичен стимулатор (вж. точка 4.9). Донепезилов хидрохлорид не е мутагенен при проучвания проведени на бактериални клетки и клетки от бозайници. В концентрации над токсичните за клетки и превишаващи 3000 пъти плазмените концентрации в стационарно състояние *in vitro*, са били наблюдавани някои кластогенни ефекти. В миши микронуклеарен модел *in vivo* не са били наблюдавани кластогенни или други генотоксични ефекти. В дългосрочни проучвания за карциногенност проведени с плъхове или мишки, не са били намерени доказателства за онкогенен потенциал.

Донезепилов хидрохлорид не е имал ефект върху фертилитета на плъхове и не е бил тератогенен за плъхове или зайци, но е констатиран слаб ефект в хода на раждането и ранната преживяемост на поколението, ако е прилаган на бременни плъхове в дози 50 пъти по-високи от човешките (вж. точка 4.6).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро на таблетката

Царевично нишесте

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат, тип А

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Магнезиев стеарат

#### Обвивка на таблетката

Орадру II ОУ-L-28900, бяло, състоящо се от:

Лактоза монохидрат

Хипромезола 15 ср

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 4000

Орадру III F3256, жълто, състоящо се от:

Лактоза монохидрат

Хипромезола 15 ср

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 4000

Железен оксид, жълт (E172)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.





## 6.5 Данни за опаковката

OPA 25 µm /Al 45 µm /PVC 60 µm //Al блистери  
Опаковки от: 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 или 120 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при извърляне <и работа>

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
ул. Н.В. Гогол № 15, ет. 1  
1124 София  
България

## 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР(А)

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2009

