

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБРЕНО
ДАТА 6450/14.12.2009

ПУ-20090200/15.05.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alzepil® 5 mg film-coated tablets
Alzepil® 10 mg film-coated tablets

Алзепил 5 mg филмирани таблетки
Алзепил 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 5 mg съдържа 5 mg donepezil hydrochloride, еквивалент на 4,56 mg donepezil.

Всяка таблетка от 10 mg съдържа 10 mg donepezil hydrochloride, еквивалент на 9,12 mg donepezil.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Филмирани таблетки от 5 mg: Бели или почти бели, без или почти без мирис, кръгли, биконвексни филмирани таблетки, със стилизирано „Е 381” от едната страна.

Филмирани таблетки от 10 mg: Бели или почти бели, без или почти без мирис, кръгли, биконвексни филмирани таблетки, със стилизирано „Е 382” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

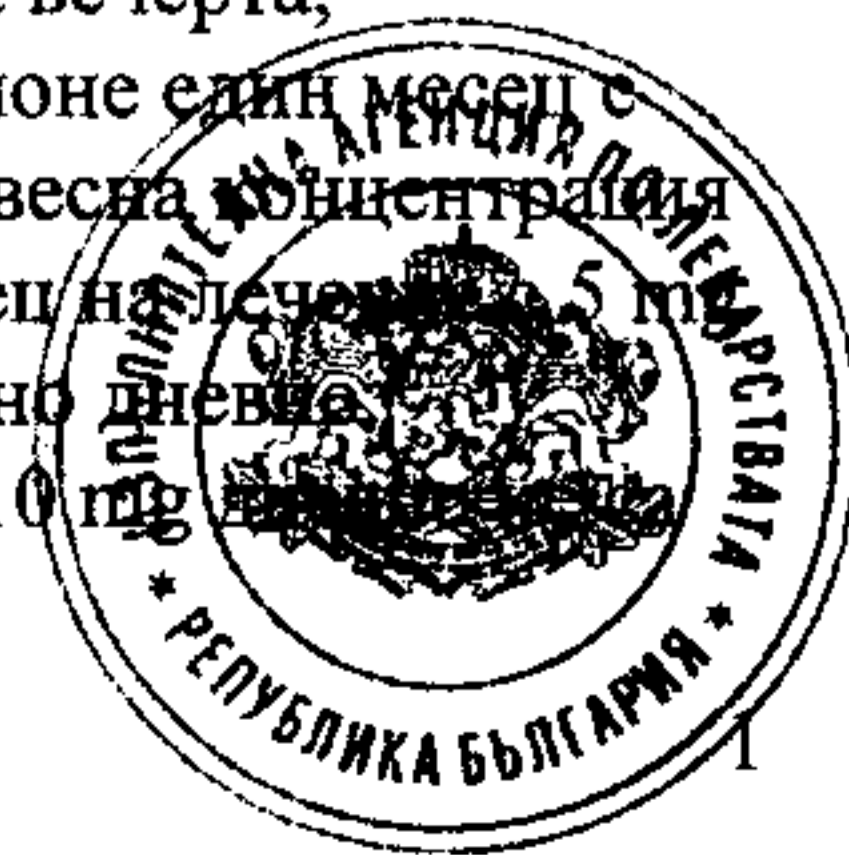
4.1. Терапевтични показания

Алзепил се прилага за симптоматично лечение на леки до среднотежки форми на деменция на Алцхаймер.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни/Пациенти в старческа възраст

Лечението се започва с 5 mg еднократно дневно. Таблетката се приема вечерта, непосредствено преди лягане. Дозата от 5 mg трябва да се прилага за поне един месец с цел да се оценят най-ранните клинични ефекти и да се достигне равновесна концентрация на донепезил в плазмата. След преценката направена след първия месец на лечение с 5 mg дневно, дозата на Алзепил може да бъде увеличена до 10 mg еднократно дневно. Максималната препоръчвана дневна доза е 10 mg. Дози по-големи от 10 mg били прилагани в клинични проучвания.



Лечението трябва да бъде предписано и проследявано от лекар с опит в диагностиката и лечението на деменция на Алцхаймер. Диагнозата трябва да бъде поставена в съответствие с приетите принципи (например DSM IV, МКБ 10). Лечението с донепезил може да започне само ако пациентът е под постоянно наблюдение с цел следене приемането на лекарството. Поддържащото лечение може да продължи доколкото съществува благоприятен терапевтичен ефект за пациента. Следователно, този ефект на донепезил трябва да бъде оценяван редовно. При наличие на доказателства за липса на благоприятен терапевтичен ефект трябва да се разгледа възможността за преустановяване на лечението. Не може да се прогнозира индивидуалната рекация към донепезил.

При преустановяване на лечението се наблюдава постепенно намаляване на благоприятните ефекти на Алзепил. Не се наблюдава rebound ефект при рязко спиране на приложението на лекарството.

Бъбречна и чернодробна недостатъчност

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

Поради възможно увеличаване на концентрацията на лекарството при лека до умерена бъбречна недостатъчност (виж т. 5.2.), повишаването на дозата трябва да става в зависимост от индивидуалната поносимост. Няма данни за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Деца

Алзепил не се препоръчва за лечение при деца и подрастващи.

4.3.Противопоказания

Алзепил е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към донепезил хидрохлорид, пиперидинови деривати или към някое от помощните вещества в състава му.

4.4.Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

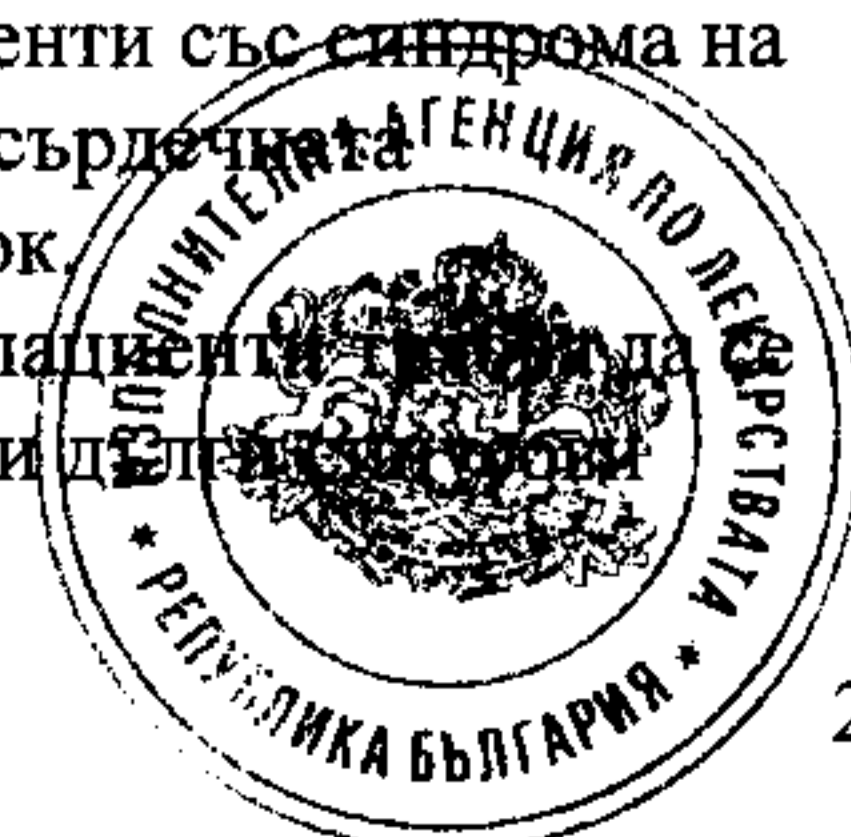
Ефективността на донепезил при пациенти с тежка деменция на Алцхаймер, други видове деменция или други видове нарушения на паметта (например възрастово нарушение на когнитивните функции) не е установено.

Анестезия

Алзепил може да увеличи мускулната релаксация от сукцинилхолинов тип по време на анестезия, тъй като той се явява инхибитор на холинестеразата.

Сърдечносъдови ефекти

Поради фармакологичното си действие холинестеразните инхибитори могат да упражнят ваготонични ефекти върху сърдечната честота (например брадикардия). Рискът от възникване на този ефект може да бъде от особена важност за пациенти със синдрома на болния синусов възел или други суправентрикуларни нарушения в сърдечната проводимост, такива като синатриален или атриовентрикуларен блок. Наблюдавани са синкоп и припадъци. При изследването на такива пациенти трябва да се разгледа възможността от нарушения в сърдечната проводимост или дълги QT интервали и паузи.



Гастроинтестинални ефекти

Пациенти с повишен риск за развитие на язви, например такива с анамнеза за язвена болест или такива получаващи нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС) трябва да бъдат наблюдавани за развитие на симптоми. Клиничните проучвания с донепезил обаче не показаха увеличение в сравнение с плацебо на честотата на развитие на пептични язви или кървене от гастроинтестиналния тракт.

Ефекти върху пикочополовата система

Макар и ненаблюдавано в клиничните проучвания с донепезил, холиномиметиците могат да затруднят изпразването на пикочния мехур.

Неврологични ефекти

Предполага се, че холиномиметиците могат да причинят генерализирани гърчове. Понякога обаче гърчовете могат да бъдат признаци на болестта на Алцхаймер. Холиномиметиците могат да изострят или причинят екстрапирамидни симптоми.

Ефекти върху белия дроб

Поради холиномиметичните си ефекти холинестеразните инхибитори трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с анамнеза за астма или обструктивни белодробни заболявания.

Едновременното приложение на Алзепил с други инхибитори на ацетилхолинестеразата, агонисти или антагонисти на ацетилхолина трябва да се избягва.

Тежка чернодробна недостатъчност

Няма данни за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Смъртност в клиничните проучвания за деменция от съдов произход

В 3 клинични проучвания с продължителност 6 месеца бяха проследени пациенти, посрещащи критериите на NINDS-AIREN за диагностициране на вероятна или възможна деменция от съдов произход. Горните критерии са създадени за отдиференциране на деменцията от съдов произход от болестта на Алцхаймер.

В първото проучване смъртността е 2/198 (1 %) за групата лекувана с донепезил хидрохлорид 5 mg, 5/206 (2,4 %) за групата лекувана с донепезил хидрохлорид 10 mg и 7/199 (3,5 %) за групата на плацебо. Във второто проучване смъртността беше 4/208 (1,9%) за групата лекувана с донепезил хидрохлорид 5 mg, 3/215 (1,4 %) за групата лекувана с донепезил хидрохлорид 10 mg and 1/193 (0,5 %) за групата на плацебо. В третото проучване смъртността е 11/648 (1,7 %) за групата лекувана с донепезил хидрохлорид 5 mg и 0/326 (0 %) за групата на плацебо.

Смъртността в трите проучвания в групата, лекувана с донепезил хидрохлорид (1,7 %) е по-висока от тази за групата на плацебо (1,1 %), но не статистически значимо. Изглежда че повечето от смъртите в двете групи се дължат на различни причини от съдов произход, което може да се очаква при тези пациенти в старческа възраст със съпровождащи съдови заболявания. Анализът на всички сериозни нефатални и фатални съдови инциденти не показва разлика в честотата на поява на такива инциденти в двете групи.

В групирани проучвания на пациенти с болестта на Алцхаймер (n=4146) и проучванията включващи горните пациенти, както и такива с деменция от съдов произход (общо n=6888), смъртността в плацебо групите надхвърляше като бройка смъртността в групите, лекувани с донепезил хидрохлорид.



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

Донепезил, както и неговите метаболити не потискат метаболизма на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин при човек. Метаболизма на лекарството не се повлиява от едновременното му приложение с дигоксин или циметидин.

Проучвания *in vitro* са показали, че цитохром P450 изоензимът 3A4 и в по-малка степен 2D6 изоензим участват в метаболизма на донепезил. Проучвания върху лекарствени взаимодействия *in vitro* показват, че кетоназол и хинидин, инхибитори на CYP 3A4 и 2D6 респективно, потискат метаболизма на донепезил. Следователно тези и други CYP 3A4 инхибитори, такива като итраконазол и еритромицин и CYP 2D6 инхибитори, такива като флуоксетин, могат да потиснат метаболизма на донепезил. В проучване при здрави доброволци кетоназол увеличи средните концентрации на донепезил с около 30 %. Ензимни активатори, такива като рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол могат да намалят нивата на донепезил. Тъй като не е известна големината на ефекта на потискане или увеличение едновременното приложение на тези лекарства трябва да става с повишено внимание.

Донепезил може да взаимодейства с лекарства с антихолинергична активност. Има също вероятност за синергистичен ефект при едновременното приложение с лекарства като сукцинилхолин, други блокери на нервно-мускулното предаване, холинергични агонисти или бета-блокери, които имат ефект върху сърдечната проводимост.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма достоверни данни за употребата на донепезил през време на бременността.

Проучвания при животни не са показали тератогенни ефекти, но се е проявила перипостнатална токсичност (виж т. 5.3.). Потенциалният риск при човек не е известен.

Алзепил не трябва да се прилага по време на бременността, освен ако е ясно обосновано.

Кърмене

Донепезил се екскретира с кърмата при плъхове. Не е ясно дали се екскретира с майчиното мляко и няма проучвания при кърмачки. Следователно жени лекувани с донепезил не трябва да кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Донепезил повлиява минимално или леко способността за шофиране и работа с машини.

Деменцията може да компрометира тези способности. Освен това, донепезил може да причини уморяемост, замаяност и мускулни крампи, най-вече в началото на лечението или при увеличаване на дозата.

Лекуващият лекар трябва регулярно да оценява способността за шофиране и работа с машини при пациентите, лекувани с донепезил.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции са диария, мускулни крампи, уморяемост, гадене, повръщане и безсъние. Замаяност, главоболие, болки, инциденти и нападения са също наблюдавани. В повечето случаи те отзвучават без да се преустановява лечението. Нежеланите лекарствени реакции, освен изолираните случаи са посочени по системи и по честота.



Честотата на възникване е дефинирана като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100, < 1/10$); нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$); редки ($\geq 1/10000, < 1/1000$); много редки ($< 1/10000$) и с неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни).

Органи системи клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Изследвания			Леко увеличение на серумната концентрация на мускулната креатин киназа	
Сърдечни нарушения			Брадикардия	Сино-атриален блок Атриовентрикуларен блок
Нарушения на нервната система		Синкоп* Замаяност Безсъние	Припадък*	Екстрапирамидна симптоматика
Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене	Повръщане Дискомфорт в коремната област	Гастро-интестинален кръвоизлив Стомашна и дуоденална язва	
Нарушения на бъбреците и пикочните път		Незадръжка на урина		
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Обрив Сърбеж		
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни крампи		
Нарушения на метаболизма и храненето		Безапетитие		
Инфекции и опаразитявания		Простуда		
Наранявания, отравяния и усложнения		Инциденти		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Главоболие	Уморяемост Болки		
Хепатобилиарни нарушения				Нарушения в чернодробната функция вкл. хепатит***
Психични нарушения		Халюцинации** Възбуда** Агресивно поведение**		



* При преглед на пациент със синкоп или припадък трябва да се има предвид риска от сърдечен блок или продължителни синусови паузи (виж т. 4.4.).

** Появата на халюцинации, възбуда и агресивно поведение се купира с намаляване на дозата или преустановяване на лечението.

*** При настъпване на неочаквано нарушение на чернодробната функция трябва да се разгледа необходимостта от преустановяване на лечението с Алзепил.

4.9.Предозиране

Установената медианна еднократна перорална летална доза за донепезил хидрохлорид при мишки и плъхове е 45 и 32 mg/kg, респективно, или приблизително 225 и 160 пъти максималната клинична доза от 10 mg дневно. Свързани с дозата признаци на холинергична стимулация са наблюдавани при проучванията с животни, които включват потиснати спонтанни движения, лежача поза, атактична походка, сълзотечение, клонични гърчове, потиснато дишане, саливация, миоза, мускулни потрепвания и понижена температура на повърхността на тялото.

Предозирането с холинестеразни инхибитори може да доведе до холинергична криза със силно гадене, повръщане, саливация, изпотяване, брадикардия, хипотония, потиснато дишане, колапс и конвулсии. Има риск от засилваща се мускулна слабост, която може да завърши със смърт, ако е засегната дихателната мускулатура.

Както и при всяко предозиране, трябва да се предприемат общоукрепващи мерки. Може да се приложат третични антихолинергични лекарства, такива като атропин за антидот на предозирането с Алзепил. Препоръчва се интравенозното приложение на атропин сулфат до получаване на ефект: от начало от 1 mg до 2 mg i.v. с последващи дози в зависимост от клиничния отговор. Наблюдавани са атипични отговори от страна на кръвното налягане и сърдечната честота при едновременното приложение на други холиномиметици и четвъртични антихолинергици такива като гликопиролат. Не е известно дали донепезил и/или неговите метаболити подлежат на диализа (хемодиализа, перитонеална диализа или хемофилтрация).

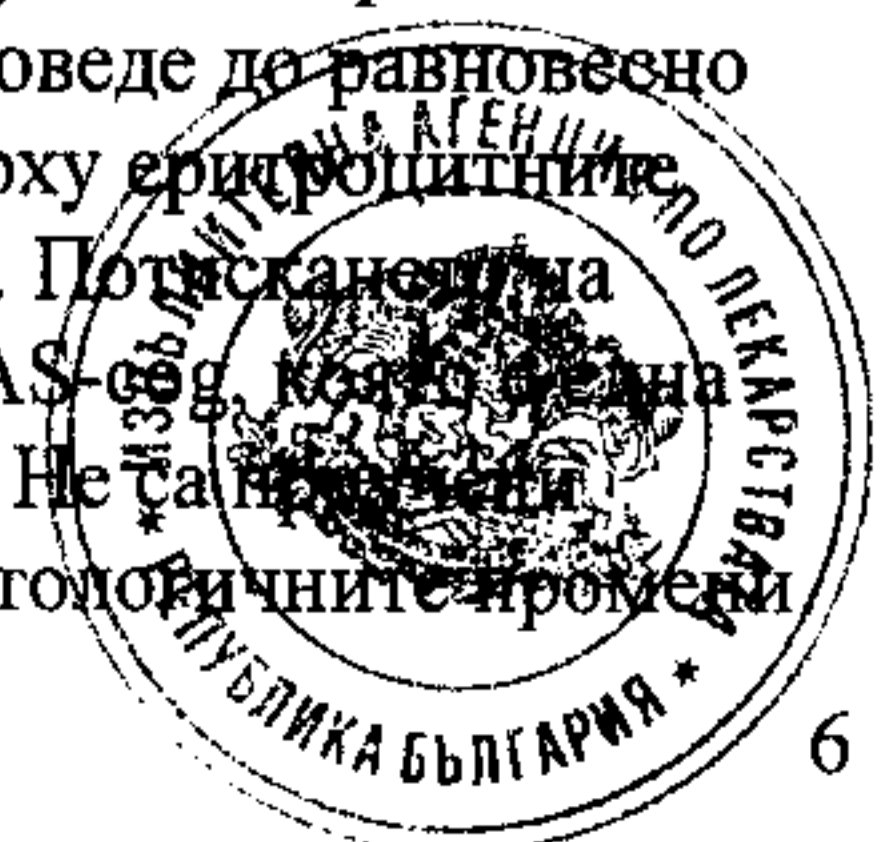
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1.Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства против деменция, антихолинестерази
АТС код: N06D A02

Донепезил хидрохлорид е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, преобладаващата холинестераза в мозъка. В *in vitro* проучвания донепезил хидрохлорид е повече от 1000 пъти по-активен инхибитор на този ензим от бутирилхолинестеразата ензим, който се намира главно извън ЦНС.

При пациенти с деменция на Алцхаймер участващи в клинични проучвания приложението на единични дневни дози от 5 mg и 10 mg донепезил хидрохлорид доведе до равновесно инхибиране на активността на ацетилхолинестеразата (измерено върху еритроцитните мембрани) от 63,6 % и 77,3 % респективно, изследвани след приема. Потиснатостта на ацетилхолинестеразата в еритроцитите корелира с промените в ADAS-cog, която е най-чувствителна скала за оценка на селектирани страни на познанието. Не са наблюдавани възможностите на лекарството да повлиява протичането на невропатологичните промени



Следователно не може да се счита, че Алзепил има ефект върху прогресията на заболяването.

Ефективността на лечението с донепезил е била изследвана в 4 плацебо контролирани проучвания, две 6-месечни и две 1-годишни проучвания.

В 6-месечните проучвания е направен анализ в края на лечението с донепезил, като е използвана комбинация от 3 критерия за ефективност: ADAS-Cog скалата (измерваща познавателните функции), the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (измерваща общата ментална активност) и the Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (измерваща възможностите за социални контакти, грижа за дома и себе си и хобита).

Пациентите, които са изпълнили посочените по-долу критерии се считат повлияни от лечението.

Терапевтичен отговор = Подобрене по ADAS-Cog скалата с поне 4 пункта, липса на влошаване по CIBIC, липса на влошаване по ADLSCDRS.

	% Отговор	
	Пациенти за лечение n=365	Оценени пациенти n=352
Група на плацебо	10 %	10 %
Група на Donepezil HCl 5 mg	18 % *	18 % *
Група на Donepezil HCl 10 mg	21 % *	22 % **

* p<0,05

** p<0,01

Донепезил хидрохлорид доведе до дозо-зависимо статистически значимо увеличение на процента на пациентите, които се повлияха от лечението.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Максимални плазмени нива се достигат приблизително 3 до 4 часа след перорално приложение. Плазмените концентрации и областта под кривата (AUC) са пропорционални на приетата доза. Терминалният полуживот е приблизително 70 часа. Многократното приложение на еднократни дневни дози води до равновесно състояние. Последното се постига за приблизително 3 седмици след началото на лечението. Един път постигнато равновесно състояние, плазмените концентрации на донепезил хидрохлорид и свързаната с тях фармакодинамична активност варират само малко по време на денонощието. Храната не повлиява резорбцията на лекарственото вещество.

Разпределение

Донепезил хидрохлорид се свързва приблизително 95 % с човешките плазмени протеини. Плазменото свързване на активния метаболит 6-О-дезметилдонепезил не е известно. Разпределението на донепезил хидрохлорид в различните тъкани не е проучено до край. При здрави доброволци мъже 240 часа след приложението на единична доза 5 mg донепезил хидрохлорид белязван с ¹⁴C, приблизително 28 % от радиоактивността не се



излъчва. Това предполага, че лекарственото вещество и/или неговите метаболити могат да останат в тялото за повече от 10 дни.

Метаболизъм/ екскреция

Донепезил хидрохлорид се екскретира интактен в урината и се метаболизира от цитохром Р450 системата до различни метаболити, не всички от които са идентифицирани. След приложение на единична доза от 5 mg донепезил хидрохлорид белязан с ¹⁴С плазмената радиоактивност изразена като процент от приложената доза присъства основно като непроменено лекарствено вещество (30 %), 6-О-дезметилдонепезил (11 % – единствения метаболит, който показва активност подобна на тази на лекарственото вещество), донепезил-цис-N-оксид (9 %), 5-О-дезметил донепезил (7 %) и глюкуронирания конюгат на 5-О-дезметил донепезил (3 %). Приблизително 57 % от общата приложена радиоактивност се излъчва с урината (17 % като непроменен донепезил), а 14,5 % се излъчват с фецеса, което предполага биотрансформацията и уринарната екскреция като основни пътища на елиминиране. Няма доказателства, които предполагат ентерохепатална циркулация на лекарството и/или неговите метаболити.

Плазмените нива на концентрация намаляват с полуживот от приблизително 70 часа.

Полът, расата и анамнезата за тютюнопушене нямат клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на лекарственото вещество. Фармакокинетиката на донепезил не е била официално проучена при здрави изследвани лица в старческа възраст или при пациенти с деменция на Алцхаймер. Плазмените нива при такива пациенти обаче са много подобни на тези при млади здрави доброволци.

Пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност показват увеличени равновесни концентрации на донепезил – средната област под АUC кривата с 48 % и средната C_{max} с 39 % (виж т. 4.2.).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Множество проучвания при експериментални животни са показали, че лекарственото вещество причинява малко реакции различни от желаните фармакологични ефекти във връзка с действието му на холинергичен агонист (виж т. 4.9.). Донепезил не причинява мутации при проби на бактериални и клетки на бозайници. Налюдавани са някои кластогенни ефекти на увреждане на хромозомите *in vitro* при концентрации над токсичните за клетките и повече от 3000 пъти по-големи от равновесните плазмени концентрации. Не бяха наблюдавани кластогенни или други генотоксични ефекти в микронуклеарен модел при мишки *in vivo*. Няма доказателства за онкогенен потенциал при дългосрочни проучвания за карциногенност при плъхове и мишки.

Донепезил хидрохлорид няма ефекти върху фертилитета при плъхове, не е тератогенен при плъхове и зайци, но има известен ефект върху мъртворожданията и ранната преживяемост на малките, когато е прилаган на бременни женски плъхове в дози 50 пъти по-големи от клиничната (виж т. 4.6.).



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1.Списък на помощни вещества

Сърцевина:

Целулоза микрокристална

Хидроксипропилцелулоза

Магнезиев стеарат

Филмираща обвивка: Опадрай Y-1-7000 Бял: хипромелоза, титанов диоксид (E 171), макрогол 400.

6.2.Несъвместимости

Неприложимо.

6.3.Срок на годност

3 години.

6.4.Специални условия за съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.

6.5.Данни за опаковката

28 или 56 филмирани таблетки са поставени в OPA/Al/PVdC//Al или в PVC/PVdC//Al блистер в картонена кутия.

6.6.Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals PLC

1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.

УНГАРИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

