

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	26070144
Разрешение №	7061 / 05.03.2010
Образец №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Донепезил Генерикон 5 mg филмирани таблетки
Donepezil Genericon 5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5,22 mg донепезилов хидрохлорид монохидрат (*donepezil hydrochloride monohydrate*), който съответства на 5 mg донепезилов хидрохлорид (*donepezil hydrochloride*), еквивалентен на 4,56 mg донепезил (*donepezil*).

Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка съдържа 91 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки, означени с надпис D9E1 от едната страна и 5 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Донепезил Генерикон се използва за симптоматично лечение на лека до умерена форма на деменция при болестта на Алцхаймер.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни / пациенти в напреднала възраст

Лечението започва с доза от 5 mg дневно (еднократен прием). Донепезил Генерикон таблетки трябва да се приемат перорално, вечер преди лягане. Дозата от 5 mg дневно трябва да се прилага поне за един месец, за да може да се направи най-ранна оценка на ефекта от лечението и да се достигнат равновесни концентрации на донепезилов хидрохлорид. След като се направи клинична оценка на едномесечното лечение с доза 5 mg/ден, дозата донепезилов хидрохлорид може да се повиши до 10 mg/ден (еднократен прием). Максималната препоръчителна дневна доза е 10 mg. Приложението на по-високи дози от 10 mg/ден не е изследвано в клинични проучвания.

При дози, които не са възможни/приложими с това количество на активното вещество в дозова единица има форма на този продукт с друго количество на активното вещество в дозовата единица.

Лечението трябва да се започне и да се контролира от лекар, специалист в диагностицирането и лечението на деменция при болестта на Алцхаймер. Диагностицирането трябва да се направи съгласно общоприетите принципи (напр. DSM IV, ICD 10). Лечението с донепезил хидрохлорид трябва да започне само при наличието на човек, който се грижи за болния и който редовно ще контролира за приемането на лекарствения продукт от болния. Поддържащото лечение може да продължи докато съществува терапевтична полза за пациента. Ватова



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

терапевтичната полза от донепезилов хидрохлорид трябва редовно да бъде оценявана. Когато вече няма данни за терапевтичен ефект, трябва да се помисли за прекъсване на лечението. Индивидуалният отговор към донепезилов хидрохлорид не може да бъде предвиден.

При прекъсване на лечението се наблюдава постепенно изчезване на благоприятните ефекти на донепезиловия хидрохлорид.

Бъбречна и чернодробна недостатъчност

Подобна схема на дозиране може да се прилага и при пациенти с бъбречна недостатъчност, тъй като клирънс на донепезилов хидрохлорид не се повлиява от това състояние

Поради възможност от нарастване на концентрациите на лекарствения продукт в случаите на лека до средно тежка чернодробна недостатъчност (вж. раздел 5.2), повишаването на дозата трябва да става в зависимост от индивидуалната поносимост. Няма данни за приложение при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Донепезил Генерикон при деца и юноши.

4.2 Противопоказания

Лекарственият продукт е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към донепезилов хидрохлорид, пиперидинови производни или към някое от помощните вещества.

4.3 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не е проучвано приложението на донепезилов хидрохлорид при пациенти с тежка деменция при болестта на Алцхаймер, други типове деменция или други типове разстройства на паметта (напр. възрастово нарушаване на когнитивните функции).

Анестезия

Донепезиловият хидрохлорид, като холинестеразен инхибитор, може да засили ефекта на сукцинилхолиновите миорелаксанти по време на обща анестезия.

Сърдечно-съдови заболявания

Поради фармакологичното си действие, холинестеразните инхибитори могат да имат ваготоничен ефект върху сърдечната честота (напр. брадикардия). Вероятността от 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 антриовентрикуларен 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.

Стомашно-чревни нарушения

Пациенти с повишен риск от развитие на язви, напр. такива с анамнеза за язвена болест или такива, които приемат едновременно и нестероидни противовъзпалителни средства (НСВС), трябва да се мониторират внимателно. Клиничните проучвания с донепезилов хидрохлорид обаче не показват повишение в сравнение с плацебо на честотата на пептичната язва на болест, или на кървенето от стомашно-чревния тракт.

Урогенитални

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



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Неврологични заболявания

Припадъци: Счита се, че холиномиметиците могат да причинят генерализирани конвулсии. Наличието на 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.

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

Тежка чернодробна недостатъчност

Няма данни за приложението при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

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

Смъртност при клинични изпитвания на васкуларна деменция

Проведени са три отделни клинични проучвания с продължителност 6 месеца, които покриват NINDS-AIREN критерия за вероятна или възможна васкуларна деменция (VaD). NINDS-AIREN критерия е създаден, за да могат да се идентифицират пациентите, чиято деменция се дължи само на васкуларни причини и да се изключат пациентите с болестта на Алцхаймер. При първото проучване, смъртните случаи са 2/198 (1.0%) при донепезилов хидрохлорид 5 mg, 5/206 (2.4%) при донепезилов хидрохлорид 10 mg и 7/199 (3.5%) при плацебо. При второто проучване смъртността е 4/208 (1.9%) при донепезилов хидрохлорид 5 mg, 3/215 (1.4%) при донепезилов хидрохлорид 10 mg и 1/193 (0.5%) при плацебо. По време на третото проучване, смъртните случаи са 11/648 (1.7%) при донепезилов хидрохлорид 5 mg и 0/326 (0%) при плацебо. Смъртността при трите VaD клинични проучвания в групата на донепезилов хидрохлорид (1.7%) е числено по-висока от тази в плацебо групата (1.1%), въпреки че тази разлика не е статистически значима. Плацебо резултатите се свързват с различни васкуларни причини, които могат да се очакват при хора в напреднала възраст с налично васкуларно заболяване. Анализът на всички сериозни събития, с нефатален или фатален край, не показва разлика в честотата на случаите в групата на донепезилов хидрохлорид в сравнение с плацебо. При кохортно комбинирано проучване върху болестта на Алцхаймер (n=4146), и когато тези проучвания се комбинират с други изследвания на деменцията, включително изследвания на васкуларна деменция (общо n=6888), смъртността при плацебо групите е числено по-висока от тази в групите на донепезилов хидрохлорид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Донепезиловият хидрохлорид и/или някой от неговите метаболити не забавя метаболизма на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин при хората. Метаболизмът на донепезиловия хидрохлорид не се повлиява от едновременното приложение с циметидин или дигоксин.

При *in vitro* проучвания показват, че изоензимите 3A4 и в по-малка степен 2D6 значително участват в метаболизма на донепезилов хидрохлорид. Проучванията на лекарствени взаимодействия, проведени *in vitro* са показали, че кетоконазол и гуинидин, инхибитори на CYP3A4 и 2D6 респективно, инхибират метаболизма на донепезилов хидрохлорид.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Следователно тези и други СУР3А4 инхибитори като итраконазол и еритромицин и СУР2D6 инхибитори, като флуоксетин могат да инхибират метаболизма на донепезилов хидрохлорид. В проучвания при здрави доброволци кетоназол повишава средните концентрации на донепезилов хидрохлорид с около 30%.

Ензимни индуктори като рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол могат да намалят нивата на донепезилов хидрохлорид. Тъй като не може предварително да се прецени силата на инхибиращия или индуциращия ефект, тези лекарствени комбинации трябва да се използват много внимателно.

Донепезиловият хидрохлорид има потенциал за взаимодействие с антихолинергични препарати. Съществува потенциал за синергична активност при едновременно приложение с медикаменти 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 приложение на донепезилов хидрохлорид при бременни.

Проучвания при животни не дават данни за тератогенен потенциал, но има данни за пери- и постнатална токсичност (вж. т.5.3). Не се знае какъв е потенциалният риск за хората.

Донепезилов хидрохлорид не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Донепезиловият хидрохлорид има слабо до умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Дименцията може да наруши способността за шофиране или да изложи на риск при работа с машини. Освен това донепезилов хидрохлорид може да предизвика умора, световъртеж и мускулни крампи преди всичко в началото на лечението или при повишаване на дозата. Лекуващият лекар трябва периодично да преценява дали пациентите, които са на лечение с донепезилов 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.

Нежелани лекарствени реакции, съобщавани по-често от изолирани случаи, са дадени по-долу, като са подредени по системо-органи класове и честота.

По честота те се определят като следва: 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 неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка).

Системо-органи класове	Много чести	Чести	Нечести
Изследвания			- Минимално повишение на серумните



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

			концентрации на мускулната креатинкиназа	
Сърдечни нарушения			- Брадикардия	- Синоатриален блок - Атривентрикуларен блок
Нарушения на нервната система		- Синкоп* - Световъртеж - Безсъние	- Епилептичен припадък*	- Екстрапирамидни симптоми
Стомашно-чревни нарушения	- Диария - Гадене	- Повръщане - 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 поведенение**		

* При преглед на пациенти за синкоп и припадъци трябва да се има предвид възможността за сърдечен арест или дълги синусови паузи (вижте раздел 4.4).

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

*** В случаи на неизследвана чернодробна дисфункция трябва да се премине към прекъсване на лечението с донепезилов хидрохлорид.

4.9 Предозиране

Определената средна летална доза донепезилов хидрохлорид след приложение на еднократна орална доза при мишки и плъхове е 45 и 32 mg/kg, респективно, или приблизително 225 и 160 пъти максималната препоръчвана при хора доза от 10 mg дневно. Дозозависими признаци на



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

холинергична стимулация са наблюдавани при животни и включват ограничаване на спонтанните движения, невъзможност за изправяне, олюляваща се походка, лакримация, клонични гърчове, затруднено дишане, повишена саливация, миоза, фасцикулации и снижаване на повърхностната телесна температура.

Предозирането с инхибитори на холинестеразата 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 засилваща се мускулна слабост, която може да доведе до смърт при засяне на дихателната мускулатура.

Както при всеки случай на предозирание, трябва да се проведат обичайните поддържащи мерки. Като антидот при предозирание на донепезилов хидрохлорид могат да бъдат използвани терциерни антихолинергици като атропин. Препоръчва се интравенозно титриране на атропин сулфат до постигане на необходимия ефект: първоначално се прилага доза от 1.0 до 2.0 mg i.v. с последващо дозиране, съобразно клиничното повлияване. При едновременно приложение на холиномиметици с кватернерни антихолинергици като гликопиролат е наблюдавано атипично повлияване на кръвното налягане и сърдечната честота. Не е известно дали донепезиловия 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: лекарствени продукти срещу деменция, антихолинестеразни
АТС код: N06DA02

Донепезиловия хидрохлорид е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, преобладаващата холинестераза в мозъчната тъкан. Донепезилов хидрохлорид *in vitro* е повече от 1000 пъти по-мошен инхибитор на този ензим, отколкото на бутирилхолинестеразата - ензим, който е разпространен предимно извън ЦНС.

Дименция при болестта на Алцхаймер

При пациенти с дименция при болестта на Алцхаймер, включени в клинични проучвания, приложението на донепезилов хидрохлорид веднъж дневно в доза 5 mg или 10 mg води до равновесно инхибиране на 63.6% и 77.3% от ацетилхолинестеразната активност (измерена в еритроцитните мембрани) респективно, при измерването ѝ след приема на препарата. Инхибирането на ацетилхолинестеразата (АХЕ) в червените кръвни клетки от донепезилов хидрохлорид корелира с промените в ADAS-Cog - чувствителна скала, с която се проучват определени аспекти от когнитивните функции. Не е проучен потенциалът на донепезилов хидрохлорид да променя протичането на налична периферна невропатия. Ето защо не може да се приеме, че донепезилов хидрохлорид може да има някакъв ефект върху прогресирането на заболяването.

Ефективността на лечението с донепезилов хидрохлорид е наблюдавано в четири плацебо-контролирани проучвания, 2 проучвания с продължителност 6 месеца и 2 проучвания с продължителност 1 година.

При 6-месечните проучвания е направен анализ върху приложението на донепезилов хидрохлорид като са използвани три критерия за ефективност: ADAS-Cog (мярка за когнитивно представяне), Клинично интервю, базирано на впечатленията за промяна с участието на грижещия се за болния (мярка за общите функции) и Подскала за ежедневните активности на Скалата за класифициране на клиничната деменция (мярка за възможностите в обществото дома, хобитата и грижа за себе си).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

Повлияване = Подобряване на ADAS-Cog с поне 4 точки

Липса на влошаване в Клинично интервю, базирано на впечатленията за промяна с участието на грижещия се за болния човек

Липса на влошаване на Подskalата за ежедневните активности на Скалата за класифициране на клиничната деменция

	% Повлияване	
	Пациенти, участващи в проучването n = 365	Пациенти, които подлежат на оценка n = 352
Плацебо група	10%	10%
Група на донепезилов хидрохлорид 5 mg	18%*	18%*
Група на донепезилов хидрохлорид 10 mg	21%*	22%**

* p<0.05

** p<0.01

Донепезилов хидрохлорид предизвиква дозозависимо 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 орално приложение. Плазмените концентрации и площта под кривата нарастват пропорционално на дозата. Терминалното време на полуелиминиране на разпределение е приблизително 70 часа, така 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 донепезилов хидрохлорид и съответната фармакодинамична активност показват слаба вариабилност в течение на деня. Абсорбцията на донепезилов хидрохлорид не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

Приблизително 95% от донепезиловия хидрохлорид се свързва с човешките плазмени протеини. Свързването на активния метаболит 6-О-дезметилдонепезил с плазмените протеини не е установено. Разпределението на донепезилов хидрохлорид в различните телесни тъкани не е напълно проучено. Въпреки това, в Mass balance study, проведени при здрави доброволци са установили, че 240 ч след приложението на 5 mg маркиран с ¹⁴C донепезилов хидрохлорид, приблизително 28% от маркера не е бил възстановен. Това предполага, че донепезиловият хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да се задържат в тялото за повече от 10 дни.

Метаболизъм/екскреция

Донепезиловият хидрохлорид се елиминира както чрез отделителната система, така и чрез метаболизиране от системата на цитохром P450 до многобройни метаболити, от които всички са идентифицирани. След приложение на еднократна доза 5 mg от ¹⁴C-донепезилов хидрохлорид, плазмена радиоактивност, изразена като процент от приложената доза, е била представена преди всичко като непроменен донепезилов хидрохлорид (50%), 6-О-дезметилдонепезил (11% - единственият метаболит, който проявява активност близо до тази на донепезилов хидрохлорид), донепезил-цис-N-окис (9%), 5-О-дезметилдонепезил (7%)

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

глюкуронирания конюгат на 5-О-дезметил донепезил (3%). Приблизително 57% от цялото количество радиоактивен маркер е възстановено в урината (17% като непроменен донепезилов хидрохлорид) и 14.5% в изпражненията, което дава основание да се счита, че екскрецията в урината и метаболизма са първични пътища за елиминиране. Няма данни, които да говорят за ентерохепатална рециркулация на донепезилов хидрохлорид. и/или някой от неговите метаболити.

Плазмените концентрации на донепезилов хидрохлорид намаляват с плазмено време на полуелиминиране от приблизително 70 часа.

Полът, расата и тютюнопушенето нямат клинично значим ефект върху плазмените концентрации на донепезилов хидрохлорид. Фармакокинетиката на донепезилов хидрохлорид не е проучвана формално при здрави доброволци в напреднала възраст или при пациенти с болестта на Алцхаймер или с васкуларна демёнция. В същото време обаче средните плазмени концентрации при пациенти са в голяма степен сходни с тези при здрави млади доброволци.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Широки проучвания при експериментални животни са установили, че това съединение предизвиква малко ефекти извън фармакологичните, които съответстват на неговото действие като холинергичен стимулатор (вижте т.4.9).

Донепезиловият хидрохлорид не е имал мутагенен ефект в проведените тестове за мутагенност, при които са използвани бактериални клетки и клетки от бозайници. При използване на концентрации, които са явно токсични за клетките и надхвърлят 3000 пъти равновесните плазмени концентрации, са наблюдавани *in vitro* някои кластогенни ефекти. При използване на микронуклеарен модел *in vivo* при мишки не са наблюдавани кластогенни или други генотоксични ефекти. Няма данни относно канцерогенен потенциал при дългосрочни проучвания върху канцерогенността както на плъхове, така и при мишки.

Донепезиловият хидрохлорид няма ефект върху фертилитета на плъхове и не е тератогенен при плъхове или зайци, но е имал известен ефект върху мъртворажданията и ранната преживяемост при приложение при бременни плъхове в доза 50 пъти надхвърляща дозата, прилагана при хора. (вижте т.4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат
Целулоза, никрокристална (Е460)
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Хидроксипропил целулоза (Е463)
Магнезиев стеарат (Е572)

Филмово покритие

Хипромелоза (Е464)
Лактоза монохидрат
Макрогол 4000
Титанов диоксид (Е171)

6.2 Несъвместимости



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Картонени кутии, съдържащи блистери (ПВХ/алуминий) 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 100 или 120 таблетки и блистери за болнична употреба (ПВХ/алуминий), съдържащи 50 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Hafnerstrasse 211, 8054 Graz,
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-4645/09.04.2009 г.

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

Дата на първо разрешение: 09 април 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01.2010 г.

