

EXELON® ТВЪРДИ КАПСУЛИ

Част IV: КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. **НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО**
EXELON® ТВЪРДИ КАПСУЛИ
2. **КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**
EXELON ТВЪРДИ КАПСУЛИ съдържа 0.5 и 1.0 mg carbamoylatine, като сол на хидроген тартарат.
3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**
Твърди капсули
4. **КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**
 - 4.1 **Терапевтични индикации**
Лечение на пациенти с лека до средно тежка деменция от Алцхаймеров тип, също вероятна или доказана болест на Алцхаймер.
 - 4.2 **Дозирание и начин на приложение**
Приложение: EXELON трябва да се приема два пъти дневно, със сутрешното и вечерно хранене.
Начална дозировка: 1.5 mg два пъти дневно. Пациентите с известна чувствителност към действието на холинергични медикаменти трябва да започнат с дозировка от 1 mg два пъти дневно.
Титриране на дозировката: Препоръчваната начална дозировка е 1.5 mg два пъти дневно. Ако тя се понася добре след най-малко двуседмично лечение, дозата може да се повиши до 3 mg два пъти дневно. Последващото повишаване до 4.5 mg и след това до 6 mg два пъти дневно трябва да се базира също на добра поносимост на последната дозировка и да се промени след най-малко двуседмично лечение с нея.
Ако по време на лечението се наблюдават странични ефекти (напр. гадене, повръщане, коремна болка или загуба на апетит) или намаление на телото, те могат да бъдат повлияни от пропускане на една или повече дози. Ако страничните ефекти персистират, дневната дозировка трябва да се намали до предшестващата, която е понасяна добре.
Поддържаща дозировка: 1.5 до 6 mg два пъти дневно; за да се постигне максимален терапевтичен ефект пациентите трябва да поддържат най-високата дозировка, която се понася добре.
Препоръчвана максимална дневна дозировка: 6 mg два пъти дневно

Употреба при пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения: Не е необходима промяна на дозировката при пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения.

4.3 Противопоказания

Употребата на EXELON е противопоказана при пациенти с известна свръхчувствителност към carbamoylating, други производни на карбамат или други съставки на препарата (виж 6.1 Списък на ексципиентите).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

EXELON не е свързан със странични ефекти от страна на сърдечно-съдовата система. *fel*
Както и при другите холиномиметици обаче, трябва да се внимава при употреба на EXELON при пациенти със *синдром на болния синусов възел* или *тежки сърдечни аритмии*.

Холинергичната стимулация може да повиши секрецията на стомашен сок. Въпреки, че данните от клиничните изследвания не са показали значително нарастване на симптомите, подсказващи *улцерозни промени*, трябва да се внимава при лечение на пациенти, предразположени към такива заболявания.

При пациентите, лекувани с EXELON, не са наблюдавани нови или обостряне на съществуващи респираторни клинични белези или симптоми, включително при тези с анамнеза или с настоящо *респираторно заболяване*. Както при другите холиномиметици обаче, EXELON трябва да се използва внимателно при тези пациенти. Няма опит при лечение на пациенти с остра бронхиална астма.

Холиномиметиците могат да обострят *уринарна обструкция* и *гърчови състояния*.

Въпреки, че това не е наблюдавано при прием на EXELON, в такива случаи се препоръчва внимателен подход.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени препарати и други форми на взаимодействие

> Carbamoylating се метаболизира главно чрез хидролиза от естерази. Минимална част се метаболизира се чрез основните цитохром P450 изоензими. Следователно, не се очакват фармакокинетични взаимодействия с други лекарствени средства, метаболизирани от тези ензими.

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия между EXELON и digoxin, warfarin, diazepam или fluoxetine в изследванията на здрави доброволци. Повишението на протромбиновото време при приложение на warfarin не се повлиява от EXELON. Не са наблюдавани неблагоприятни действия върху сърдечната проводимост при едновременно приложение на digoxin и EXELON.

При пациенти с болест на Алцхаймер едновременното приложение на EXELON с често предписвани медикаменти като: антиациди, антиеметици, антидиабетика, антихипертензива с централно действие, β -блокери, блокери на калциевите канали,

инотропни средства, антистенокардни, нестероидни противовъзпалителни средства, естрогени, аналгетици, бензодиазепини и антихистамини не е свързано с промяна в кинетиката на EXELON или повишен риск от клинично значими неблагоприятни ефекти. Впредвид на фармакодинамичните ефекти, EXELON не трябва да се дава едновременно с други холиномиметици и може да повлияе активността на антихолинергичните средства. Като холинестеразен инхибитор, EXELON може да потенцира действието на миорелаксантите от сукцинилхолинов тип по време на анестезия.

4.6 Употреба по време на бременност и кърмене

Бременност: Изследванията при животни показват, че carbamoylating не е тератогенен. Безопасността на EXELON обаче, не е установена при бременни жени и той трябва да им се дава, само ако потенциалните предимства на лечението оправдават потенциалния риск за плода.

Кърмене: Не е известно дали EXELON се екскретира в кърмата и затова пациентките, които го употребяват, не трябва да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работата с машини

При пациенти, лекувани с EXELON, не е наблюдавано нарушение на моторната функция. Способността на пациентите с болестта на Алцхаймер да продължат да шофират или да работят със сложни машини обаче, трябва да се преоценява редовно от лекуващия лекар.

4.8 Нежелани ефекти

Като цяло, нежеланите ефекти са леки до средно тежки и обикновено преминават без лечение. Честотата и тежестта на страничните действия нарастват при по-високите дозировки.

В долната таблица е представен списък на страничните действия, които са възникнали по време на всички проведени клинични проучвания във фази II и III в Европа, Северна Америка, Южна Африка, Австралия и Япония. Включени са всички съобщени странични действия с честота 5% или повече, независимо от причинно-следствената връзка с EXELON.

	EXELON 1-12 mg/дневно (n=3006) % пациенти	Плацебо (n=983) % пациенти
Организъмът като цяло - общи нарушения		
Случайна травма	7	7
Световъртеж	7	4

Астения	6	2
Нарушения в централната и периферна нервна система		
Световъртеж	19	10
Главоболие	15	12
Сомнолентност	5	2
Гастро-интестинални нарушения		
Гадене	38	10
Повръщане	23	5
Диария	15	9
Коремна болка	11	6
Загуба на апетит	11	3
Диспепсия	6	4
Психични нарушения		
Възбуда	8	7
Безсъние	8	6
Обърканост	6	6
Депресия	5	4
Нарушения в механизма на устойчивост		
Инфекция в горната част на респираторния тракт	7	7
Инфекция в уринарния тракт	5	5

В допълнение, честотата на следните странични действия е била най-малко с 2% по-висока сред пациентите, които са приемали EXELON, в сравнение с групата плацебо: повишена склонност към изпотвяване, неразположение, загуба на телло, тремор.

Установено е, че при жените се срещат по-често гадене, повръщане, загуба на апетит и загуба на телло.

Тъй като лечението с EXELON не е свързано с промяна в лабораторните изследвания, включително чернодробните проби и ЕКГ, не се изисква специално мониториране на тези стойности.

4.9 Предозиране

Симптоми: Повечето случаи на предозиране не са били свързани с някакви клинични белези или симптоми и почти всички пациенти са продължили лечението с EXELON.

Симптомите са включвали гадене, повръщане или диария. При повечето от тях не се е налагало допълнително терапевтично повлияване. В един от случаите наведнъж са били



приети 46 mg; пациентът се е възстановил напълно след 24 часа с консервативни средства.

Лечение: Тъй като carbamoylatine има плазмен полуживот от около 1 час и продължителност на ацетилхолинестеразно инхибиране от около 9 часа, в случаите на асимптомно предозиране се препоръчва спиране приема на EXELON през следващите 24 часа. При предозиране, придружено с тежко гадене и повръщане, трябва да се използват антиеметични средства. Ако е необходимо, трябва да се прилага имптоматично лечение на другите странични ефекти.

При изразено предозиране може да се използва atropine. Препоръчва се начална доза от 0.03 mg/kg i.v. atropine sulphate, с последващи дозировки в зависимост от клиничния отговор. Не се препоръчва употребата на scopolamine като антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: мозъчно-селективен ацетилхолинестеразен инхибитор;
АТС-код: N07AA

Патологичните промени при болестта на Алцхаймер засягат холинергичните невронални пътища, които преминават от базалния челен дял до мозъчната кора и хипокампа. Известно е, че тези пътища вземат участие в процесите на вниманието, обучението, паметта и други когнитивни процеси. Счита се, че carbamoylatine като мозъчно-селективен ацетилхолинестеразен инхибитор от карбаматен тип улеснява холинергичната невротрансмисия чрез намаляване разграждането на ацетилхолин, освобождаван от функционално интактни холинергични неврони. Данните от изследвания при животни показват, че carbamoylatine селективно повишава ацетилхолина в кората и хипокампа. Следователно, EXELON може да подобри холинергично-медириания когнитивен дефицит, свързан с болестта на Алцхаймер. В допълнение, има данни, че холинестеразното инхибиране може да забави образуването на амилоидогенни β -amyloid-precursor protein (APP) фрагменти и по този начин - на амилоидни плаки, които са една от основните патологични характеристики на болестта на Алцхаймер.

Carbamoylatine взаимодейства със своя таргетен ензим, като образува ковалентно свързан комплекс, който временно инактивира ензима. При хора оралната доза от 3.0 mg намалява ацетилхолинестеразната активност в ликвора с приблизително 40% през първите 1.5 часа. Активността на ензима се връща в изходно ниво около 9 часа след достигане на максималния инхибиторен ефект. При пациенти с болестта на Алцхаймер инхибирането на ацетилхолинестеразата в ликвора с carbamoylatine зависи от дозата - най-високата изследвана доза е 6 mg два пъти дневно.

Клинични изследвания

Ефикасността на EXELON при лечението на болестта на Алцхаймер е демонстрирана в плацебо-контролирани проучвания. Резултатите от две основни 26-седмични мултицентрови проучвания, сравняващи 1-4 mg/дневно и 6-12 mg/дневно с плацебо, както и обединяващ анализ на изследвания във фаза III, са установили, че EXELON подобрява значително основните когнитивни функции, общото функциониране и ежедневната активност, както и тежестта на заболяването. Ниските и високите дозировки се отразяват благоприятно на когнитивните функции, общото функциониране и тежестта на заболяването; в допълнение, по-високата дозировка подобрява ежедневната активност.

В тези изследвания са използвани следните основни методи за оценка:

- Скала за оценка на болестта на Алцхаймер (Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-Cog): система на тестване, която се базира на прояви и измерва когнитивните функции, като внимание, обучение, памет и език, нарушенията на които са характерни за болестта на Алцхаймер.
- Основаващо се на разговор с клиницист/психиатър впечатление за промяна-плюс (Clinician Interview Based Impression of Change-Plus, CIBIC-Plus): оценка на клинициста на глобалните промени в когнитивните функции, поведението и общото функциониране на пациента, основани на независими данни, предоставени от самия пациент и от хората, които полагат грижи за него.
- Скала на прогресиращ упадък (Progressive Deterioration Scale, PDS): оценка от страна на полагащите грижи за пациента хора на способността му да извършва ежедневни дейности като тоалет, измиване, хранене, помощ в домакинската работа и пазаруването

Резултатите от изследванията са показват постигане на ефикасност след 12 седмици лечение, която се поддържа до края на 6-ия месец от лечението. Пациентите, лекувани с 6-12 mg, показват подобрение на когнитивните функции, ежедневната активност и общото функциониране, докато при плацебо-групата се наблюдава влошаване. Ефектът на EXELON по тези показатели (напр. ADAS-Cog различия в сравнение с плацебо - 5 точки на 26-тата седмица от лечението) се демонстрира със забавяне в скоростта на упадък с най-малко 6 месеца.

Анализите, направени за откриване на онези оценъчни критерии и симптоми по ADAS-Cog и респективно CIBIC-Plus, които се подобряват при пациенти, лекувани с EXELON, показват, че всички ADAS-Cog оценъчни критерии (идеационен праксис, ориентация, тест-инструкции, припомняне на думи, езикови способности и разпознаване на думи) и всички с изключение на тревожността CIBIC-Plus оценъчни критерии, претърпяват значително подобрение след 26-седмично лечение с EXELON в

доза 6-12 mg. Оценъчните критерии, които са се подобрили с най-малко 15% при групата с EXELON в сравнение с групата-плацебо, включват: припомняне на думи, функциониране, възбуда, съзливост или плач, видения, халюцинации, безцелни и неподходящи действия и физически заплахи и/или насилие.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: Carbamoylatine се резорбира бързо и цялостно. Пиковите плазмени концентрации се достигат приблизително след 1 час. Като последица от взаимодействието на медикамента с неговия таргетен ензим, повишението на бионаличността е около 1.5 пъти по-голямо от очакваното при увеличаване на дозата. Абсолютната бионаличност след прием на 3 mg е около 36%. Приемането на carbamoylatine с храна забавя резорбцията (t_{max}) с 90 минути, намалява C_{max} и увеличава AUC с приблизително 30%.

Разпределение: Carbamoylatine е слабо свързан с плазмените протеини (приблизително 40%). Той преминава лесно кръвно-мозъчната бариера и има забележим обем на разпределение в обхвата на 1.8-2.7 l/kg.

Метаболизъм: Carbamoylatine се метаболизира бързо и екстензивно (плазмен полу-живот-приблизително 1 час), основно чрез холинестераза-медирана хидролиза до декарбамилатни метаболити. In vitro този метаболит показва минимална инхибиция от ацетилхолинестераза (<10%). Данните от in vitro изследвания и изследвания при животни установяват, че основните цитохром P450 изоензими участват минимално в метаболизма на carbamoylatine. В съответствие с тези наблюдения е откритието, че не се установяват лекарствени взаимодействия, свързани с цитохром P450 при хора (вж. 4.5).

Екскреция: В урината не се открива непроменен carbamoylatine; екскрецията на метаболитите през бъбреците е основен път на елиминиране. След приложение на ^{14}C -carbamoylatine бъбречното елиминиране е бързо и цялостно (>90%) за 24 часа. По-малко от 1% от приетата доза се екскретира с фекалиите. Не съществува кумулиране на carbamoylatine или декарбамилатните метаболити при пациенти с болестта на Алцхаймер.

Пациенти в старческа възраст: Докато бионаличността на carbamoylatine е по-висока при здрави доброволци в старческа възраст в сравнение с млади здрави доброволци, изследванията при пациенти с болестта на Алцхаймер на възраст между 50 и 92 години не показват промяна в бионаличността в зависимост от възрастта.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност: Изчислените орални LD₅₀ стойности при мишки са 5.6 mg основа/kg (мъжки) и 13.8 mg основа/kg (женски). Изчислените орални LD₅₀ стойности при плъхове са 8.1 mg основа/kg (мъжки) и 13.8 mg основа/kg (женски).

Токсичност на повторна доза: Изследванията при плъхове, мишки, кучета и маймуни (максимални дозировки, респективно 3.8, 6.3, 2.5 и 6.3 mg основа/kg/дневно) показват данни за холинергична стимулация на централната и периферна нервна система.

Жизнената поносимост към carbamoylatine е различна между видовете, като кучето е най-чувствително. При никой от видовете не е наблюдавана таргетна органна токсичност или клинични патологични промени, въпреки че гастро-интестиналните ефекти се изявяват при кучета.

Мутагенност: При тестовете за генни мутации, първично нарушение на ДНК и хромозомни промени *in vivo*, carbamoylatine не е мутагенен. При тестовете за хромозомни промени *in vitro* се наблюдава леко повишение на броя на клетките, носещи хромозомни аберации, при много високи концентрации. Тъй като няма данни за кластогенна активност в повечето тестове за хромозомни промени *in vivo* обаче, най-вероятно резултатите от изследванията *in vitro* са фалшиво положителни.

Карциногенност: В изследванията проведени при дозови нива до 1.1 mg основа/kg/дневно с плъхове и 1.6 mg основа/kg/дневно с мишки не се установяват данни за карциногенност.

Репродуктивна токсичност: В изследванията проведени при дозови нива до 2.3 mg основа/kg/дневно с бременни плъхове и зайци не се установяват данни за тератогенен потенциал по отношение на carbamoylatine. По същия начин, няма данни за странични действия на carbamoylatine върху фертилитета, възпроизводителните способности или вътрематочния или постнатален растеж и развитие на плъхове при дозови нива до 1.1 mg основа/kg/дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на ексципиентите

0.5, 1.0 mg капсули: gelatin; red iron oxyde (E 172); yellow iron oxide (E 172); magnesium stearat, methylhydroxypropylcellulose; microcrystalline cellulose; printing ink, based on red iron oxyde (E 172); silica, colloidal anhydrous; titanium dioxide (E 171)

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер с 14 капсули; прозрачна PVC подложка, покрита със синьо фолио.

Всяка кутия съдържа 2 блистера.

6.6 Инструкции за употреба и разреждане (ако е подходящо)

Няма

ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА: 18 март 1997г.

