

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

04.03.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Донепезил LPH 5 mg филмирани таблетки

Донепезил LPH 10 mg филмирани таблетки

Donepezil LPH 5 mg film-coated tablets

Donepezil LPH 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Donepezil LPH 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg донепезилов хидрохлорид (*donepezil hydrochloride*), екв. на 4.56 mg донепезил свободна база (*donepezil free base*)

Помощно вещество: 79.32 mg лактоза монохидрат/филмирана таблетка.

Donepezil LPH 10 mg филмирани таблетки

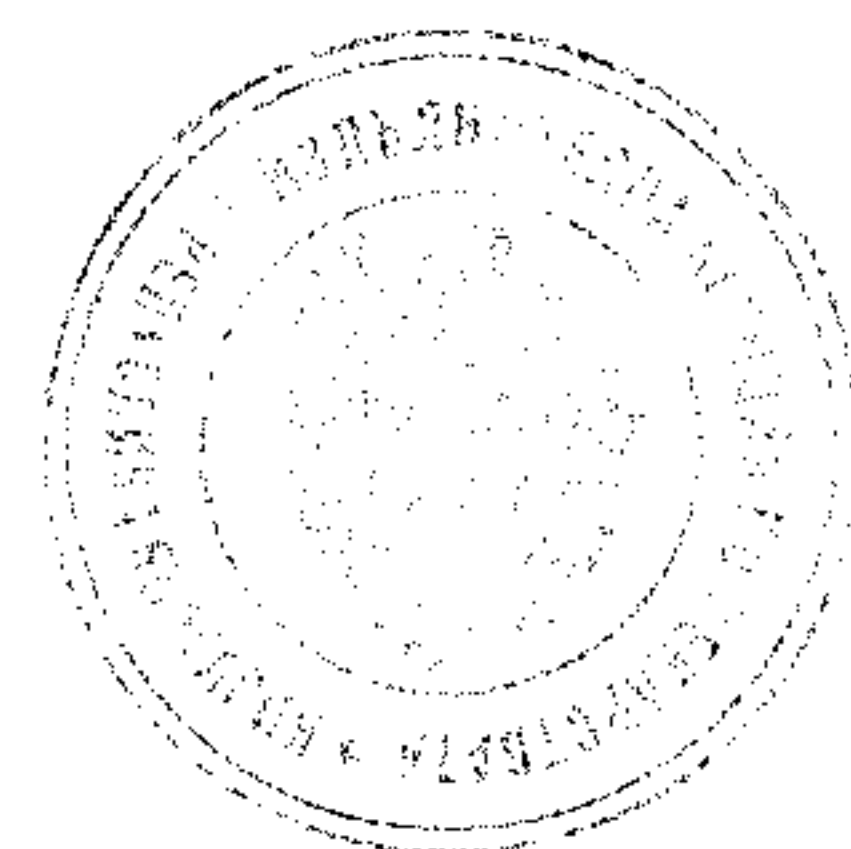
Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg донепезилов хидрохлорид (*donepezil hydrochloride*), екв. на 9.12 mg донепезил свободна база

Помощно вещество: 158.64 mg лактоза монохидрат/филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки



Donepezil LPH 5 mg филмирани таблетки:

Бели, кръгли филмирани таблетки с диаметър 7.5 mm
приблизително

Donepezil LPH 10 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли филмирани таблетки с диаметър 9.3 mm
приблизително, с делителна черта от едната страна. Таблетката може
да бъде разделена на еднакви половинки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

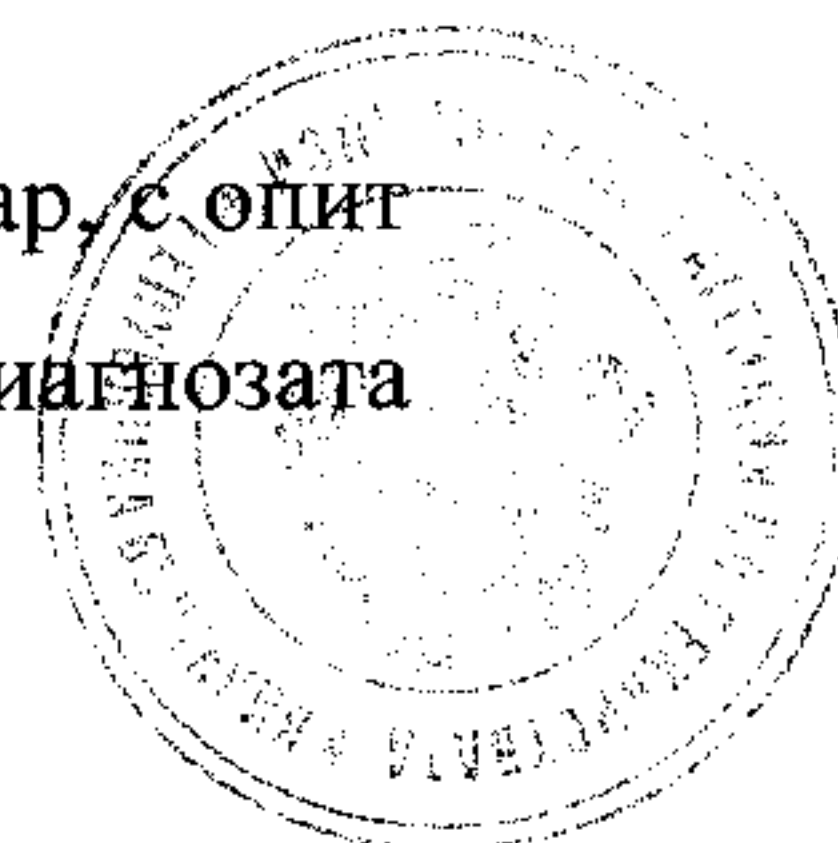
Донепезил LPH филмирани таблетки е показан за симптоматично
лечение на лека до умерено тежка деменция на Алцхаймер.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни/Лица в напреднала възраст

Лечението започва с 5 mg/дневно (еднократен прием). Донепезил
LPH трябва да се приема през устата, вечер непосредствено преди
лягане. Дневната доза от 5 mg трябва да бъде приемана най-малко
един месец с цел да се определи появата на най-ранния клиничен
отговор към лечението и да се постигнат равновесни концентрации
на донепезилов хидрохлорид. След едномесечна клинична оценка от
лечението с 5 mg дневно, дозата на Донепезил LPH може да бъде
повишена до 10 mg/дневно (еднократен прием). Максималната
препоръчвана дневна доза е 10 mg. Дози по-високи от 10 mg дневно
не са били изследвани в клинични проучвания.

Лечението трябва да започне и да бъде наблюдавано от лекар, с опит
в диагностиката и лечението на деменция на Алцхаймер. Диагнозата



трябва да бъде поставена съгласно приетите насоки (напр. DSM IV, ICD 10). Лечението с донепезил трябва да започне само при наличие на болногледач, който редовно да проследява приема на лекарството от пациента. Поддържащото лечение може да продължи толкова дълго, докато съществува терапевтична полза за пациента. Следователно клиничната полза от донепезил трябва да бъде преоценявана регулярно. Прекъсване на лечението трябва да бъде обсъдено, когато вече няма доказателства за наличен лечебен ефект. Индивидуалният отговор към донепезил не може да бъде предвиден. При прекъсване на лечението се наблюдава постепенно отслабване на полезните ефекти на Донепезил LPH.

Бъбречни и чернодробни увреждания

Подобна схема на дозиране може да бъде следвана при пациенти с бъбречни увреждания, тъй като в този случай не се повлиява клирънсът на донепезилов хидрохлорид.

Поради възможно преекспониране при леки до умерени чернодробни нарушения (вж. т. 5.2), повишаването на дозата трябва да бъде извършено в съответствие с индивидуалната поносимост. Няма данни за приложение при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Деца

Няма релевантни индикации за приложение на Донепезил LPH при деца.

4.3. Противопоказания

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



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Приложението на донепезил при пациенти с тежка деменция на Алцхаймер, други видове деменция или друг вид нарушения на паметта (напр. възрастни когнитивни отклонения), не е било изследвано.

Анестезия: донепезилов хидрохлорид като инхибитор на холинестеразата е възможно да засили сукцинилхолин-медираната мускулната релаксация по време на анестезия.

Сърдечно-съдови заболявания: Поради тяхното фармакологично действие, холинестеразните инхибитори могат да имат ваготонични ефекти върху сърдечната честота (напр. брадикардия). Потенциалът на това действие може да бъде особено важен при пациенти със „синдром на болния синусов възел” или други надкамерни проводни сърдечни нарушения като синуатриален или атриовентрикуларен блок.

Има описани случаи на синкоп или загуба на съзнание. При изследване на тези пациенти трябва да влезе в съображение възможността от сърдечен арест или продължителни синусови паузи.

Стомашно-чревни заболявания: пациенти с повишен риск от развитие на язви, напр. тези с анамнеза за язвена болест или такива, приемащи едновременно нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), трябва да бъдат контролирани за поява на симптоматика. Въпреки това клиничните проучвания с донепезил не показват повишаване, в сравнение с плацебо, на инцидентите както на пептичната язвена болест, така и на гастро-интестинален кръвоизлив.



Урогенитални нарушения: въпреки, че няма наблюдения в клинични изпитвания с донепезил, холиномиметиците могат да предизвикат обструктивни нарушения от страна на пикочния мехур.

Неврологични заболявания: Припадъци: Счита се, че холиномиметиците имат способността да предизвикват генерализирани гърчове. От друга страна конвулсивна активност може да бъде симптом на болестта на Алцхаймер.

Холиномиметиците могат да имат способността да обострят или индуцират екстрапирамидна симптоматика.

Белодробни заболявания: Поради тяхната холиномиметична активност, холинестеразните инхибитори трябва да бъдат назначавани с внимание при пациенти с анамнеза за астма или обструктивни белодробни заболявания.

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

Тежки чернодробни нарушения: няма данни за приложение при пациенти с тежки чернодробни увреждания.

Лекарственият продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки вродени проблеми на глюкозен интолеранс, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Смъртност в клинични изпитвания при съдова деменция

Били са проведени три клинични изпитвания с 6 месечна продължителност за изследване на индивиди, покриващи NINDS-AIREN критериите за вероятна или възможна васкуларна деменция.

NINDS-AIREN критериите са създадени за идентифициране на пациенти с деменция, която навярно е свързана единствено със



съдови причини и за да се изключат пациентите с болест на Алцхаймер. В първото проучване, процентът на смъртност е бил 2/198 (1.0%) при прием на донепезилов хидрохлорид 5 мг, 5/206 (2.4%) при прием на донепезилов хидрохлорид 10 мг и 7/199 (3.5%) при прием на плацебо. Във второто проучване, процентът на смъртност е бил 4/208 (1.9%) при прием на донепезилов хидрохлорид 5 мг, 3/215 (1.4%) при прием на донепезилов хидрохлорид 10 мг и 1/193 (0.5%) при прием на плацебо. В третото проучване, процентът на смъртност е бил 11/648 (1.7%) при прием на донепезил 5 мг и 0/326 (0%) при прием на плацебо. Процентът на смъртност общо за трите изследвания е бил 1.7% за групата, приемала донепезилов хидрохлорид и е бил числено по-висок от този в групата, приемала плацебо (1.1%), макар тази разлика да не е статистически значима. Големият процент смъртни случаи при пациентите, приемащи или донепезилови хидрохлориди или плацебо, изглежда е резултат на различни причини, свързани със съдови заболявания, които могат да бъдат очаквани при тази популация от лица в напреднала възраст, които имат предходни съдови заболявания. Анализ на всички сериозни нефатални и фатални съдови инциденти не показва различия в процента на събитията в групата, приемала донепезилов хидрохлорид по отношение на плацебо.

В общата база на проучванията при болест на Алцхаймер (n=4146) и когато тези проучвания се обединят в обща база с други проучвания при деменция, включително и изследвания при съдова деменция (n=6888), процентът на смъртност в плацебо групите числено надвишава този в групите, приемали донепезилов хидрохлорид.

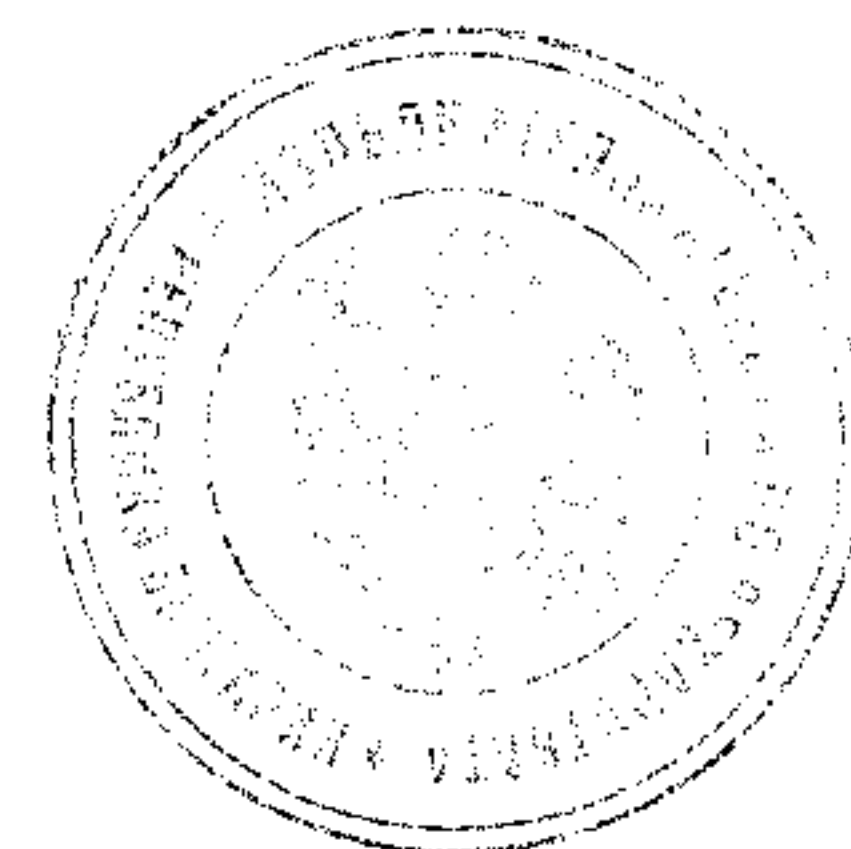


4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Донепезил хидрохлорид и/или всеки един от неговите метаболити не инхибира метаболизма на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин при хора. Метаболизмът на донепезилов хидрохлорид не се повлиява при едновременно приложение с дигоксин или циметидин. Ин витро изследвания са показали, че цитохром Р450 изоензими 3А4 и в по-малка степен 2D6 участват в метаболизма на донепезил. Изследвания за лекарствени взаимодействия, проведени в условия ин витро, показват, че кетоназол и хинидин, инхибитори на СYP3А4 и съответно на 2D6, инхибират метаболизма на донепезил. Следователно тези и други СYP3А4 инхибитори, като итраконазол и еритромицин и СYP2D6 инхибитори, като флуоксетин, могат да инхибират метаболизма на донепезил. В изследване при здрави доброволци, кетоназол повишава средните концентрации на донепезил с около 30%. Ензимните индуктори, като рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол могат да понижат нивата на донепезил. Докато големината на ефекта на инхибиране или индукция е неизвестен, такива лекарствени комбинации трябва да бъдат използвани с внимание. Донепезил хидрохлорид има способността да взаимодейства с лекарства, притежаващи антихолинергична активност, както и синергична активност при едновременно лечение, включващо лекарства като сукцинилхолин, други нервно-мускулни блокери или холинергични агонисти или бета-блокиращи агенти, които имат ефекти върху сърдечната проводимост.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност



Няма достатъчна информация за употребата на донепезил при бременни .

Изследвания при животни не са показали тератогенен ефект, но са показали пери и постнатална токсичност (вж. т. 5.3 Предклинични данни за безопасност). Потенциалният риск за човека е неизвестен.

Донепезил хидрохлорид не трябва да се използва по време на бременност освен ако няма абсолютна необходимост.

Кърмене

Донепезил се екскретира с млякото при плъхове. Не е известно дали донепезилов хидрохлорид се екскретира с човешката кърма. Липсват изследвания при кърмачки. Следователно, жени, приемащи донепезил не трябва да кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Донепезил има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

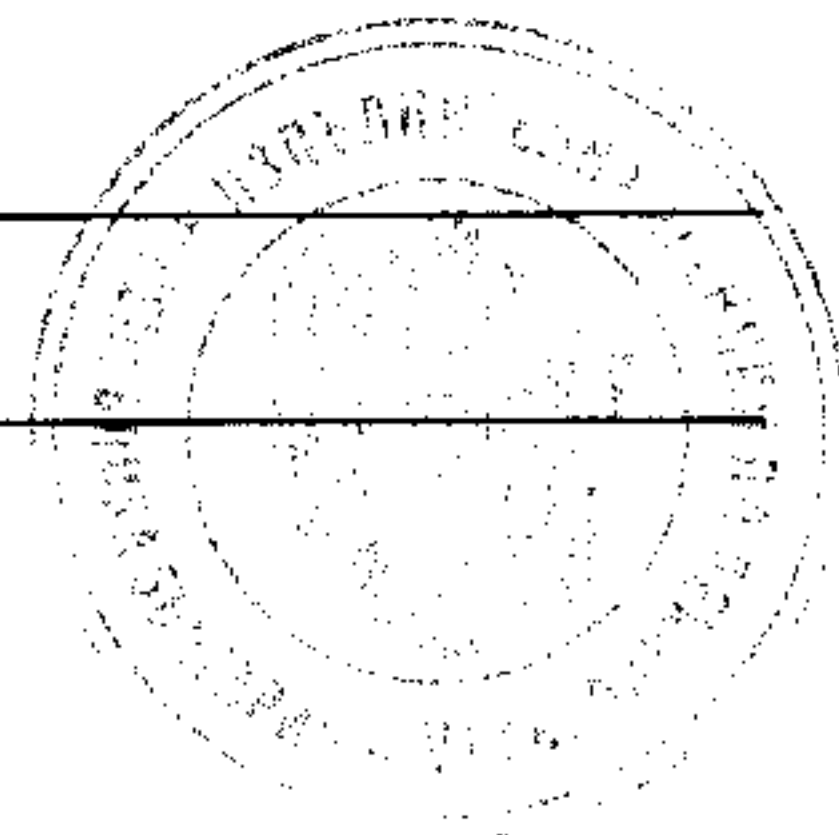
Деменцията може да предизвика нарушения на способността за шофиране или да намали способността за работа с машини. Нещо повече, донепезил може да предизвика умора, замаяност и мускулни крампи, основно при започване на лечението или повишаване на дозата. Лекуващият лекар трябва рутинно да оценява способността на пациентите, приемащи донепезил дали да продължават да шофират или да работят със сложни машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, извън докладвани от изолирани случаи, са изброени по-долу, по системи и органи и по честота.



Система Орган Клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
Инфекции и инфестации		Простуда		
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия		
Психични нарушения		Халюцинации** Ажитираност** Агресивно поведение**		
Нарушения на нервната система		Синкоп* Световъртеж Безсъние	Припадъци *	Екстрапирамидни симптоми
Сърдечни нарушения			Брадикардия	Синуатриален блок, Атриовентрикуларен блок
Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене	Повръщане Абдоминални смуцения	Стомашно- чревен кръвоизлив Стомашна и дуоденална язва	
Жлъчно-чернодробни нарушения				Чернодробна дисфункция, вкл. хепатит***
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Сърбеж		
Нарушения на мускуло-скелетната система, съединителната тъкан и костите		Мускулни крампи		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Инконтиненция на урината		
Общи нарушения и такива в мястото на приложение	Главоболие	Умора Болка		
Изследвания			Минимално повишение на серумните концентрации на мускулната креатинкиназа	
Наранявания, отравяния		Злополуки		



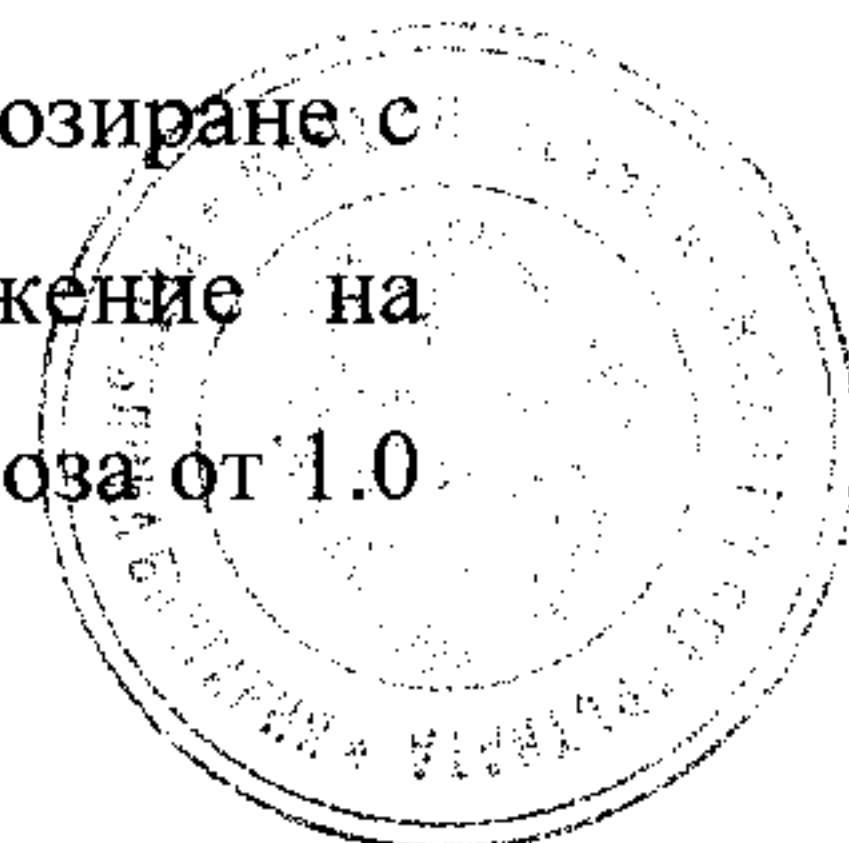
- * В изследваните пациенти със синкоп или загуба на съзнание, следва да бъде взета под внимание възможността за сърдечен блок или продължителни синусови паузи (вж. т. 4.4)
- ** Докладвани халюцинации, ажитираност и агресивно поведение са били овладяни чрез намаляване на дозата или прекъсване на лечението
- *** В случаи на необяснима чернодробна дисфункция, трябва да бъде съобразено прекратяването на приема на донепезил.

4.9. Предозиране

Установената средна летална доза за донепезилов хидрохлорид след приложение на единична перорална доза при мишки и плъхове е 45 и 32 mg/kg респективно , или средно 225 и 160 пъти по-висока от максималната препоръчвана дневна доза от 10 mg при хора. Доза-зависими прояви на холинергична стимулация са били наблюдавани при животни и включват намаляване на спонтанните движения, наведена поза, олюляваща се походка, сълзотечение, клонични гърчове, потискане на дишането, саливация, миоза, фасцикулации и понижена телесна температура.

Предозиране с холинестеразни инхибитори може да доведе до холинергична криза, характеризираща се с тежко гадене, повръщане, саливация, изпотяване, брадикардия, хипотония, потискане на дишането, колапс и конвулсии. Възможна е повишена мускулна слабост, която може да доведе до смърт, ако е засегната дихателната мускулатура.

В случай на предозиране, трябва да бъдат приложени общи поддържащи мерки. Третични антихолинергични средства, като атропин могат да бъдат използвани като антидот при предозиране с донепезил LPH . Препоръчва се интравенозно приложение на атропин сулфат, титриран до постигане на ефект: начална доза от 1.0



до 2.0 mg интравенозно с последващи дози според клиничното повлияване. Нетипичен отговор от страна на кръвното налягане и сърдечната честота са били докладвани с други холиномиметици, когато са прилагани едновременно с четвъртични антихолинергични средства като глумкопиролат. Не е известно дали донепезилов 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: средства за лечение на деменция, антихолинестеразни инхибитори.

АТС КОД – N06DA02

Донепезил хидрохлорид е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, предимно на мозъчната холинестераза. Донепезил хидрохлорид е 1000 пъти по-мощен инхибитор на този ензим *in vitro*, отколкото бутирилхолинестеразата, ензим, разпространен основно извън централната нервна система.

Деменция на Алцхаймер

При пациенти с деменция на Алцхаймер, участващи в клинични изпитвания, приложението на единична дневна доза от 5 или 10 mg донепезилов хидрохлорид води до равновесно инхибиране на ацетилхолинестеразната активност (измерена в еритроцитни мембрани) съответно от 63.6% и 77.3%, при измерване след прием на дозата. Инхибирането на ацетилхолинестеразата (AChE) в еритроцитите от донепезилов хидрохлорид колерира с промени в ADAS-cog, чувствителна скала, с която се проучват избрани аспекти на познавателната способност. Потенциалът на донепезилов хидрохлорид да променя хода на подчертана невропатология не е



изследван. Поради това не може да се счита, че донепезилов хидрохлорид има някакъв ефект върху прогресиране на заболяването.

Ефикасността на лечението с донепезилов хидрохлорид е била изследвана в 4 плацебо-контролирани проучвания, 2 проучвания с 6 месечна продължителност и 2 проучвания с едногодишна продължителност.

В 6 месечното клинично проучване е направен анализ относно заключението за използването на донепезил в комбинация от три критерия за ефикасност: ADAS-cog (измерване на познавателните способности), Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (измерване на общата функция) и Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (измерване на способността за комуникативно регулиране, дом и хобита и персонална грижа).

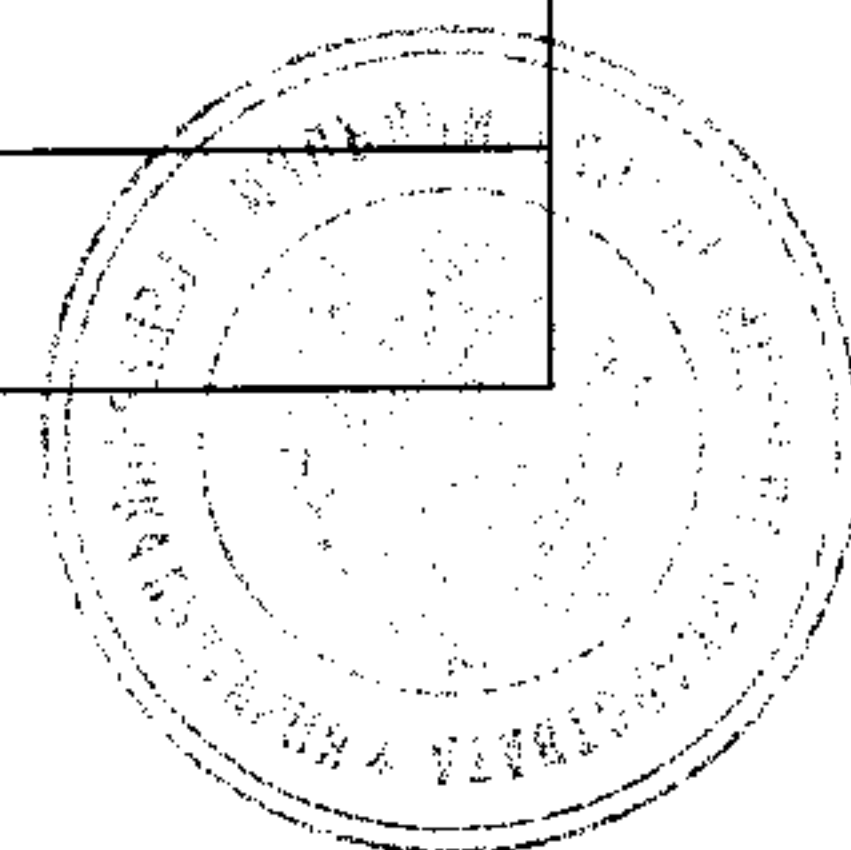
Пациентите, които напълно са изпълнили изброените критерии, са били отчетени като отговорили на лечението.

Отговор=Подобрение по ADAS-Cog най-малко по 4 пункта

Липса на влошаване по CIBIC+

Липса на влошаване по Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

	% Отговор	
	Прицелна за лечение популация n=365	Оценена популация n=352
Плацебо група	10%	10%
Третирана с Донепезил 5 mg група	18%*	18%*
Третирана с Донепезил 10 mg, група	21%*	22%**



* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

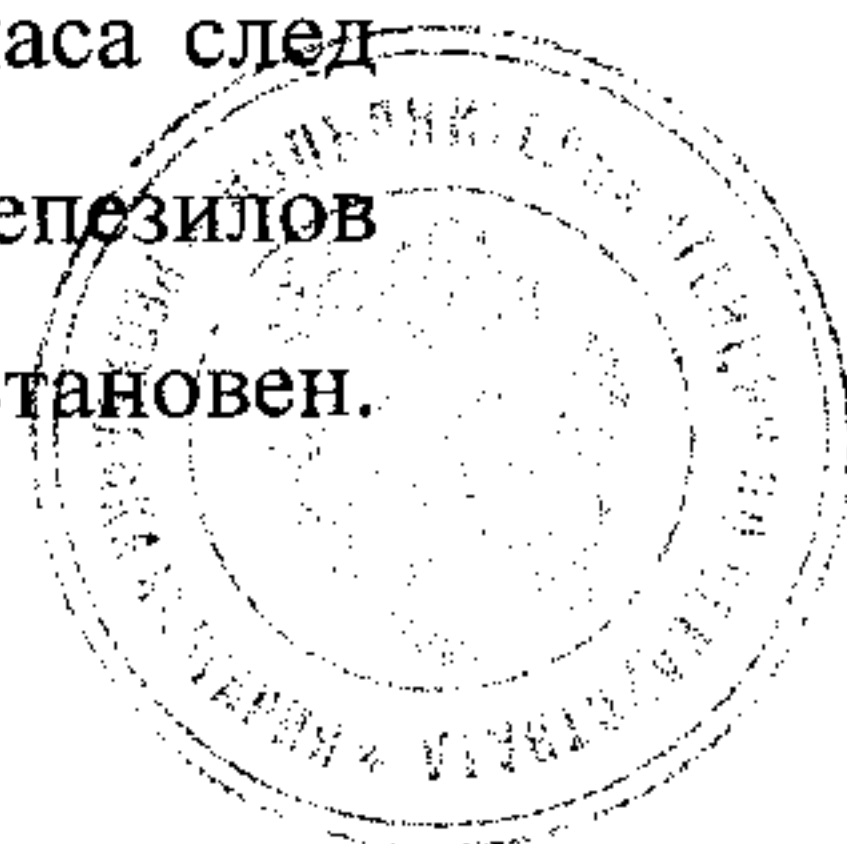
Донепезил води до статистически значимо дозо-зависимо повишение на процента пациенти, които са били преценени като отговорили на лечението.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция: максимални плазмени нива се достигат приблизително 3 до 4 часа след перорално приложение. Плазмените концентрации и площта под кривата нарастват пропорционално на дозата. Терминалното време на полуживот е приблизително 70 часа, поради което приложението на многократна единична дневна доза води до постепенно достигане на равновесни концентрации. Приблизителни равновесни плазмени концентрации се достигат в продължение на 3 седмици след началото на лечението. След достигане на равновесие, плазмените концентрации на донепезилов хидрохлорид и свързаната фармакодинамична активност в хода на лечебния курс показват малка вариабилност.

Храната не повлиява резорбцията на донепезилов хидрохлорид.

Разпределение: донепезил хидрохлорид се свързва приблизително в 95% с човешките плазмени протеини. Степента на свързване с плазмените протеини на активния метаболит 6-О-дезметилдонепезил не е известна. Разпределението на донепезилов хидрохлорид в различните телесни тъкани не е изследвано окончателно. Освен това в изследване при здрави доброволци на общия баланс, 240 часа след приложението на единична доза от 5 mg на ^{14}C -белязан донепезилов хидрохлорид, приблизително 28% от него остава невъзстановен.



Това предполага, че донепезилов хидрохлорид и/или неговите метаболити персистират в тялото повече от 10 дни.

Метаболизъм/екскреция: донепезил хидрохлорид се екскретира непроменен с урината и се метаболизира от P450 цитохромната система до множество метаболити, не всички от които са идентифицирани. След приложение на единична доза от 5 мг ¹⁴C-белязан донепезилов хидрохлорид, плазмената радиоактивност, изразена в проценти от приложената доза, е била основно представена като непроменен донепезилов хидрохлорид (30%), 6-O-дезметилдонепезил (11% - единствен метаболит, който показва активност подобна на тази на донепезил хидрохлорид), донепезил-cis-N-oxide (9%), 5-O-desmethyl donepezil (7%) и глюкурониран конюгат на 5-O-desmethyl донепезил (3%). Приблизително 57% от общо приложената радиоактивност е била открита в урината (17% като непроменен донепезил) и 14.5% е била установена във фекалиите, което говори за биотрансформация и уринна екскреция като основен път на елиминиране. Няма доказателства, които да предполагат ентерохепатална рециркулация на донепезилов хидрохлорид и/или на някой от неговите метаболити.

Плазмените концентрации на донепезил намаляват с полуживот приблизително 70 часа.

Полът, расата и анамнеза за тютюнопушене нямат клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на донепезил хидрохлорид. Фармакокинетиката на донепезил не е била специално изследвана при здрави лица в напреднала възраст или при пациенти с деменция на Алцхаймер или съдова такава. Освен това средните плазмени нива при пациенти тясно корелират с тези при млади здрави доброволци.



Пациенти с леки до умерени чернодробни нарушения са имали повишени равновесни плазмени концентрации на донепезил, средно AUC с 48% и средно C_{\max} с 39% (вж. т. 4.2).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Екстензивни изследвания при експериментални животни са показали, че това съединение води до малко ефекти извън тези, които са очаквани като фармакологични ефекти, свързани с неговото действие като холинергичен стимулатор (вж. т. 4.9). Донепезил не притежава мутагенно действие в бактериални клетки и клетки на бозайници при изследване на клетъчни мутации. Някои кластогенни ефекти са били наблюдавани ин витро при концентрации надвишаващи токсичните клетъчни концентрации и повече от 3000 пъти равновесните плазмени концентрации. Не са наблюдавани кластогенни или други генотоксични ефекти при мишки при микронулеус тест в условия ин vivo. Няма доказателства за онкогенен потенциал при дългосрочни изследвания за канцерогенност, както при мишки, така и при плъхове.

Донепезил хидрохлорид няма ефект върху фертилността при плъхове и не е тератоген при плъхове и зайци, но има слаб ефект върху раждането и ранната преживяемост на новородените, когато се прилага при бременни плъхове до 50 пъти над дозата при човека (вж.т. 4.6).

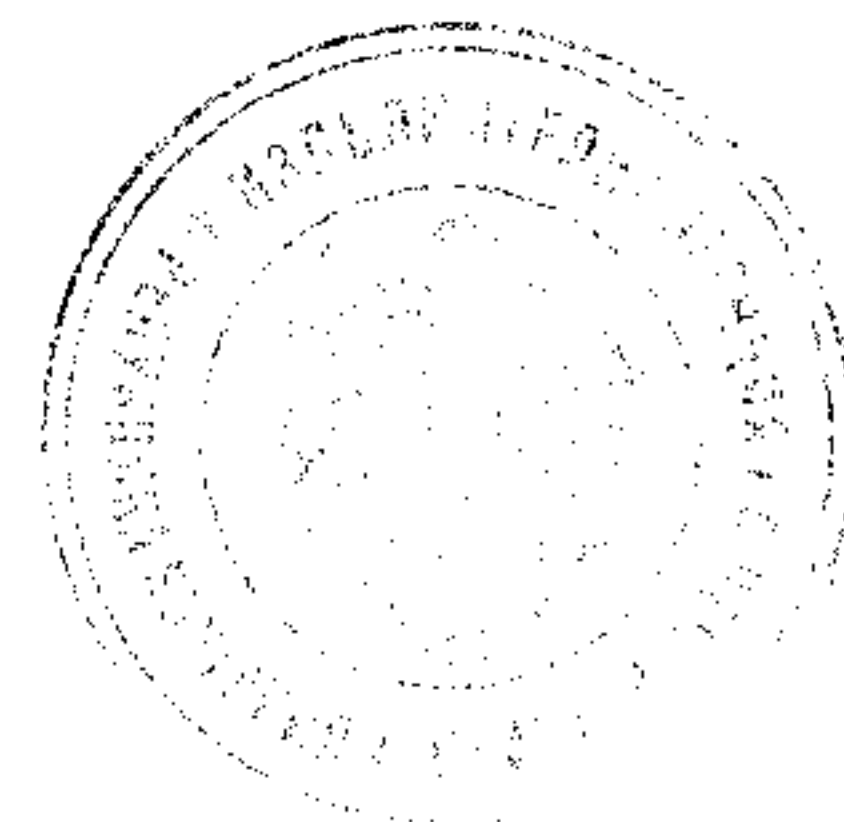
6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Таблетно ядро

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте



Хидроксилпропилцелулоза

Целулоза, микрокристална

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Опадрай, бяло

Хипромелоза (Е464)

Титаниев диоксид (Е171)

Пропиленгликол

Талк

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 /три/ години.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 30° С.

6.5. Данни за опаковката

Таблетките се предлагат в бистери (PVC-PE-PVDC/Алуминиеви блистери)

Размер на опаковката: 14, 28, 42, 56 ,84, 98, 112 таблетки.

Не всички видове размери на опаковката ще бъдат на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



LaborMedPharma S.A.
319E, Splaiul Independentei, 6th sector,
BUCHAREST
Румъния

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01.2009

