

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2010297/48
Разрешение №	11-12991-214 04 2011
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alzepil ODT 5 mg orodispersible tablet
Alzepil ODT 10 mg orodispersible tablet

Алзепил ODT 5 mg таблетка, диспергираща се в устата
Алзепил ODT 10 mg таблетка, диспергираща се в устата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 5 mg донепезилов хидрохлорид.

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 10 mg донепезилов хидрохлорид.

Всяка таблетка от 5 mg съдържа 5,00 mg аспартам, 131,25 mg лактоза монохидрат (сух спрей), 7,5 mg моносодиев цитрат, безводен и 20,00 mg полакрилин калий.

Всяка таблетка от 10 mg съдържа 10,00 mg аспартам, 262,5 mg лактоза монохидрат (сух спрей), 15,0 mg моносодиев цитрат, безводен и 40,00 mg полакрилин калий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата.

Бели или белезникави, кръгли, плоски таблетки със скосени краища, маркирани с цифрата 5 от едната страна и без особености от другата страна

Бели или белезникави, кръгли, плоски таблетки със скосени краища, маркирани с цифрата 10 от едната страна и без особености от другата страна



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Алзепил таблетки са показани за симптоматично лечение на лека до умерено тежка форма на Алцхаймерова деменция

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни/Пациенти в старческа възраст:

Лечението започва с 5 mg еднократно дневно. Таблетката се приема вечерта, непосредствено преди лягане. Таблетката трябва да се постави върху езика и се изчака да се разтвори, преди да бъде преглътната с или без вода, според предпочитанията на пациента. Дозата от 5 mg/дневно трябва да се прилага за поне един месец, за да се оцени ранния клиничен отговор на лечението и да се позволи да се достигне равновесна концентрация на донепезил хидрохлорид в плазмата. След клинична оценка на едномесечното лечение с 5 mg дневно, дозата донепезил хидрохлорид може да бъде увеличена на 10 mg еднократно дневно. Максималната препоръчителна дневна доза е 10 mg. Дози, надвишаващи 10 mg дневно, не са 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 реакция към донепезил.

При преустановяване на лечението се наблюдава постепенно намаляване на благоприятните ефекти на Алзепил.

Бъбречни и чернодробни нарушения:

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 и подрастващи:

Алзепил не се препоръчва за приложение при деца.

За прилагане на дозировка, за която тези дози не са подходящи, са налице други дози на този лекарствен продукт.

4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към лекарственото вещество, производни на пиперадина или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефективността на донепезил при пациенти с тежка деменция, 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.

Сърдечно-съдови 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 синусови 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: Гърчове: 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.

Лекарствения продукт съдържа аспартам E951

Лекарствения продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Смъртност в клиничните проучвания за деменция от съдов произход
В проведените 3 клинични проучвания с шестмесечна продължителност, които проследяват пациентите изпълняващи критериите на NINDS-AIREN за вероятна или възможна деменция (VaD). Критериите на NINDS-AIREN са създадени за да отдиференцират пациенти, чиято деменцията се дължи единствено на съдови причини и да се изключат пациентите с болест на Алцхаймер. В първото проучване смъртността е била 2/198 (1,0%) в групата на донепезилов хидрохлорид 5 mg, 5/206 (2,4%) в групата на донепезилов хидрохлорид 10 mg и 7/199 (3,5%) в плацебо групата. Във второто проучване смъртността е била 4/208 (1,9%) в групата на донепезилов хидрохлорид 5 mg, 3/215 (1,4%) в групата на донепезилов хидрохлорид 10 mg и 1/193 (0,5%) в плацебо групата. В третото проучване смъртността е била 11/648 (1,7%) в групата на донепезилов хидрохлорид 5 mg и 0/326 (0%) в плацебо групата. Смъртността в трите VaD проучвания обединени в групата на донепезилов хидрохлорид (1,7%) е числено по-висок от плацебо групата (1,1%); все пак разликата не е статистически значима. Изглежда, че повечето смъртни случаи при пациенти приемащи донепезилов хидрохлорид или плацебо са резултат от различни съдови причини, които могат да се очакват в при пациенти в старческа възраст със съпровождащо съдово заболяване. Анализът на всички сериозни нефатални и фатални съдови инциденти не показва разлика в честота на поява в групата на донепезил хидрохлорид, сравнено с плацебо.

В сборни проучвания за болест на Алцхаймер (n=4146) и когато проучванията за болест на Алцхаймер са сборни с други проучвания за деменция, включително проучванията за съдова деменция (общо n=6888), смъртността в плацебо



групите числено надвишава тази в групите на донепезил хидрохлорид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Донепезилов хидрохлорид и/или някой от неговите метаболити не инхибират метаболизма на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин при човек. Метаболизмът на донепезилов хидрохлорид не се променя от едновременно приложение на дигоксин или циметидин. Проучванията *in vitro* показват, че цитохром P450 изоензимите 3A4 и в по-малка степен на 2D6 са включени в метаболизма на донепезил. Проучванията за лекарствени взаимодействия проведени *in vitro* показват, че кетоназол и квинидин, инхибитори на съответно CYP3A4 и 2D6 инхибират метаболизма на донепезил. Следователно тези и други CYP3A4 инхибитори, като итраконазол и еритромицин, както и CYP2D6 инхибитори, като флуоксетин, могат да инхибират метаболизма на донепезил. В проучване със здрави доброволци, кетоназол увеличава средните концентрации на донепезил с около 30%. Ензимни активатори, като рифампицин, карбамазепин и алкохол могат да намалят нивата на донепезил. Тъй като големината на инхибиращия или индуциращ ефект не е известен, подобни лекарствени комбинации трябва да се използват с повишено внимание. Донепезил хидрохлорид притежава потенциал да взаимодейства с лекарства с антихолинергично действие. Съществува и потенциал за синергично действие при съпътстващо лечение с лекарства като сукцинилхолин, други нервно-мускулни блокери или холинергични агонисти или бета-блокери с действие върху сърдечната проводимост.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Няма достоверни данни за употребата на донепезил при бременни. Проучванията при животни не показват тератогенно действие, но са установили пери- и постнатална токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

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

Кърмене:

Донепезил се излъчва с кърмата на плъхове. Не е известно дали донепезилов хидрохлорид се излъчва с майчиното мляко и няма проучвания при кърмачки. Затова, жените приемащи донепезил не трябва да кърмят.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Донепезил притежава незначителен или слаб ефект върху способността за шофиране и работа с машини.

Деменцията може да причини нарушена способност за шофиране или да влоши способността за работа с машини. Освен това донезепил е възможно да доведе до умора, замаяност и мускулни крампи, най-вече в началото на лечението или при увеличение на дозата. Лекуващия лекар трябва редовно да оценява способността на пациентите, лекувани с донепезил да продължават да шофират или да ползват сложни машини.

4.8 Нежелани реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени по-често от отделен случай са изброени по-долу според система-орган клас и честота.

Система-орган клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/100$)
Инфекции и инфестации		простуда		
Нарушение на метаболизма и храненето		анорексия		
Психиатрични нарушения		халюцинации** възбуда** агресивно поведение**		
Нарушения на нервната система		синкоп* замаяност безсъние	пристъп*	екстрапирамидални симптоми
Сърдечни нарушения			брадикардия	сино-атриален блок атриовентрикуларен блок
Стомашно-чревни нарушения	диария гадене	повръщане стомашно разстройство	стомашно-чревен кръвоизлив стомашна и дуоденална язва	
Хепато-билиарни нарушения				Нарушение на чернодробната



				функция, вкл. хепатит***
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		обрив пруритус		
Нарушения на мускуло-скелетната система, съединителната тъкан		мускулни крампи		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		незадръжка на урина		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	главоб олие	уморяемост болка		
Изследвания			леко повишение на серумната концентрация на мускулната креатин киназа	
Наранявания и отравяния		инцидент		

* При преглед на пациент със синкоп или припадък, трябва да се има предвид риска от сърдечен блок или продължителни синусови паузи (вж. точка 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 донесения хидрохлорид при мишки и плъхове е 45 и 32 mg/kg, съответно, или приблизително 225 и 160 пъти максималната препоръчвана дневна доза при



хора от 10 mg. Свързани с дозата признаци на холинергична стимулация са наблюдавани при животни и включват намалени спонтанни движения, поза на лежане, колебания в походката, сълзене, клонични конвулсии, потиснато дишане, саливация, миоза, мускулни потрепвания и понижена температура на повърхността на тялото.

Предозирането с инхибитори на холинестеразата може да доведе до холинергична криза характеризираща се с тежко гадене, повръщане, саливация, изпотяване, брадикардия, хипотония, потиснато дишане, колапс и конвулсии. Възможно е повишаване на мускулната слабост, което ако засегне дихателната мускулатура може да доведе до смърт.

Както и при всеки случай на предозиране, трябва да се предприемат общоукрепващи мерки. Може да се използва като антидот при предозиране с Алзепил третични антихолинергици като атропин. Препоръчва се интравенозно приложение на атропин сулфат до получаване на ефект: първоначална доза от 1,0 до 2,0 mg i.v., с последващи дози в зависимост от клиничния отговор. Съобщени са атипични отговори на кръвното налягане и сърдечната честота при едновременно приложение на други холиномиметици, четвъртични антихолинергици, например гликопиролат. 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: лекарства против деменция; антихолинестерази;
АТС код: N06DA02.

Донепезилов хидрохлорид е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, преобладаващата холинестераза в мозъка. Донепезилов хидрохлорид е *in vitro* над 1000 пъти по-могъщ инхибитор на този ензим, отколкото на бутирилхолинестеразата, ензим, който се намира предимно извън централната нервна система.

Деменция на Алцхаймер

При пациенти с деменция на Алцхаймер участващи в клинични проучвания, приложението на еднократна дневна доза от 5 mg или 10 mg на донепезил хидрохлорид, води до равновесно инхибиране на ацетилхолинестеразната активност (измерено в еритроцитните мембрани) на 63,6% и 77,3% съответно, измерена след приема. Установено е, че инхибирането на ацетилхолинестеразата (AChE) в еритроцитите от донепезилов хидрохлорид корелира с промените в ADAS-cog, чувствителна скала, която изследва избрани аспекти на познанието. Не е проучен потенциалът на донепезилов хидрохлорид



да повлиява протичането на невропатологичния процес. Затова, не може да се приеме, че донепезил има ефект върху прогресията на заболяването.

Ефикасността на лечението на деменция на Алцхаймер с Алзепил е изследвана в четири плацебо-контролирани проучвания, 2 проучвания с 6-месечна продължителност срок и 2 проучвания с продължителност 1 година.

В шестмесечните клинични проучвания е направен анализ в края на лечението с донепезил с помощта на комбинация от три критерия за ефикасност: ADAS-Cog (измерваща когнитивните функции), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (измерваща общата ментална активност) и 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 отговарят на критериите, изброени по-долу се считат за повлияни от лечението.

Отговор = Подобряване на ADAS-Cog с най-малко 4 точки
 Без влошаване на CIBIC
 Без влошаване на Activities of Daily Living Subscale of the
 Clinical Dementia Rating Scale

	% Отговор	
	Предназначен за лечение	Оценяване
	Пациенти n=365	Пациенти n=352
Плацебо група	10%	10%
Група на донепезилов хидрохлорид 5 mg	18%*	18%*
Група на донепезилов хидрохлорид 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

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

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 полуживот е приблизително 70 часа, затова многократното приложение на еднократни дневни дози води до постепенно достигане на равновесното състояние.



Приблизително равновесното състояние се достига в рамките на 3 седмици след започване на лечението. След достигане на стабилно състояние, плазмените концентрации на донепезилов хидрохлорид и свързаната фармакодинамична активност показват малка денонощна вариабилност.

Приемът на храна не повлиява абсорбцията на донепезил хидрохлорид.

Разпределение: Донепезилов хидрохлорид се свързва около 95% с човешките плазмени протеини. Свързването с плазмените протеини на активния метаболит 6-O-desmethyldonepezil не е известно. Разпределението на донепезилов хидрохлорид в различните телесни тъкани не е напълно проучено. Въпреки това, в проучване на масовия баланс, проведено при здрави доброволци от мъжки пол, 240 часа след приложение на еднократна доза ^{14}C -белязан донепезилов хидрохлорид 5 mg, приблизително 28% от радиоактивността не се излъчва. Това предполага, че донепезилов хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да останат в тялото повече от 10 дни.

Метаболизъм/Екскреция: Донепезилов хидрохлорид се отделя в урината непроменен и се метаболизира от цитохром P450 системата до различни метаболити, не всички от които са идентифицирани. След приложение на еднократна доза ^{14}C -белязан донепезилов хидрохлорид 5 mg, плазмената радиоактивност, изразена като процент от приложената доза присъства основно като непроменен донепезилов хидрохлорид (30%), 6-O-desmethyldonepezil (11% - единственият метаболит, който проявява активност, подобна на донепезил хидрохлорид), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5-O-desmethyldonepezil (7%) и глюкуронид конюгат на 5-O-desmethyldonepezil (3%). Приблизително 57% от общата приложена радиоактивност се открива в урината (17% като непроменен донепезил), и 14,5% се излъчват с изпражнения, което предполага биотрансформацията и екскрецията на урината като основни пътища на елиминиране. Няма данни, които да предполагат enteroхепатален рециркулация на донепезилов хидрохлорид и/или някой от неговите метаболити.

Плазмените нива на концентрация на донепезил намаляват с полуживот от около 70 часа.

Полът, расата и тютюнопушенето нямат клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на донепезил хидрохлорид. Фармакокинетиката на донепезил не е специално изследвана при здрави доброволци в старческа възраст или при пациенти с болест на Алцхаймер, или такива с деменция от съдов произход. Средните плазмени концентрации при тях обаче са много подобни на тези при млади и здрави доброволци.

Пациентите с леко до умерено чернодробно увреждане са с увеличени равновесни концентрации на донепезил; средното AUC с 48% и средната C_{max} с 39% (виж точка 4.2).



5.3. Предклинични данни за безопасност

Множество проучвания при експериментални животни са показали, че лекарственото вещество има някои ефекти, различни от желаните фармакологични ефекти в съответствие с неговото действие на холинергичен агонист (вж. точка 4.9). Донепезил няма мутагенно действие при мутационни тестове с клетки на бактерии и бозайници. Наблюдавани са някои кластогенни ефекти при *in vitro* при концентрации силно токсични за клетките и повече от 3000 пъти по-високи от равновесните плазмени концентрации. Не са наблюдавани кластогенни или други генотоксични ефекти при микронуклеарен модел при мишки *in vivo*. Няма доказателства за онкогенен потенциал в продължителни проучвания за канцерогенност при плъхове или мишки.

Донепезилов хидрохлорид няма ефект върху фертилитета при плъхове, и не е тератогенен при плъхове или зайци, но има слаб ефект върху мъртвородените и ранната преживяемост на малките, когато е прилаган на бременни женски плъхове в доза 50 пъти по-висока от тази при хората (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

Калиев полакрилин
Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат (сушена чрез разпръскване)
Мононатриев цитрат, безводен
Аспартам Е951
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Хлороводородна киселина за корекция на рН

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

Таблетки от 5 mg: 3 години
Таблетки от 10 mg: 3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Аклар/Алуминий и Алуминий / Алуминиеви блистери с 7, 10, 14 таблетки

Брой в опаковка:

7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 и 120 таблетки, диспергиращи се в устата

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**Peseri Trading,
20 Queen Frederica Street,
El-Greco House, office 301,
1066 Nicosia
Кипър**

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Май, 2010 г.

