

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ARICEPT®
(Donepezil hydrochloride)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-7872/11-7873 25.02.07	
672/15-07-03	<i>Мечин</i>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ARICEPT® 5 mg

ARICEPT® 10 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка donepezil hydrochloride 5 mg съдържа 4.56 mg donepezil свободна база.

Всяка таблетка donepezil hydrochloride 10 mg съдържа 9.12 mg donepezil свободна база.

За помощни вещества вж. раздел 6.1. Списък на помощните вещества.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Таблетките donepezil 5 mg са бели кръгли биконвексни с надпис "ARICEPT" от едната страна и "5" от другата.

Таблетките donepezil 10 mg са жълти кръгли биконвексни с надпис "ARICEPT" от едната страна и "10" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

ARICEPT® таблетки се прилагат за симптоматично лечение на леки до среднотежки форми на деменция на Алцхаймер.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни/Пациенти в напреднала възраст:

Лечението се започва с доза от 5 mg еднократно дневно.

ARICEPT® трябва да се приема перорално вечер преди лягане. Дозата от 5 mg трябва да се прилага най-малко 1 месец преди да може да се направи най-ранна оценка за повлияването от лечението и за да се достигнат равновесни концентрации на donepezil hydrochloride. След като се направи клинична оценка на едномесечното лечение с доза 5 mg/дн., дозата на ARICEPT® може да се повиши до 10 mg/дн. в един прием. Максималната препоръчвана доза е 10 mg/дн.

Приложението на дози над 10 mg/дн. не е изследвано в клинични проучвания.

При прекъсване на лечението се наблюдава постепенно изчезване на благоприятните ефекти на ARICEPT®. Няма данни за rebound ефект след внезапно прекъсване на терапията.

Бъбречна и чернодробна недостатъчност:

Подобна схема на дозиране може да бъде приложена при пациенти с бъбречна недостатъчност, защото това състояние не повлиява клирънса на donepezil hydrochloride.

Поради възможността за нарастване на концентрациите на ARICEPT® при лека до средно тежка чернодробна недостатъчност (вж. раздел 5.2. Фармакокинетични данни) повишаването на дозата трябва да става в зависимост от



индивидуалната поносимост. Няма данни за приложението на ARICEPT® при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Деца:

Не се препоръчва приложението на ARICEPT® при деца.

4.3. Противопоказания

ARICEPT® е противопоказан за приложение при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към donepezil hydrochloride, пиперидинови производни или някое от помощните вещества в състава на лекарствената форма. ARICEPT® е противопоказан за приложение по време на бременност.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки

Лечението трябва да бъде започнато и провеждано от лекар с опит в диагностиката и лечението на деменция на Алцхаймер. Диагнозата трябва да бъде поставена съгласно общоприетите принципи (напр. DSM IV, ICD 10). Терапията с donepezil трябва да започне само в случай, че е осигурен болногледач, който редовно да следи приема на лекарството. Поддържащото лечение може да продължи дотогава, докато има терапевтична полза за болния. Ето защо е необходимо да се прави периодична преоценка на клиничният ефект от лечението с donepezil. Трябва да се обмисли прекъсване на терапията, когато вече не са налице данни за терапевтичен ефект. Индивидуалното повлияване от лечението с donepezil не може да бъде прогнозирано. Не е изследвано приложението на ARICEPT® при пациенти с тежка деменция на Алцхаймер, други видове деменция или други видове паметови разстройства (напр. възрастово нарушаване на когнитивните функции).

Анестезия: Като холинестеразен инхибитор е вероятно ARICEPT® да потенцира ефекта на сукцинилхолиновите миорелаксанти по време на анестезия.

Сърдечно-съдови заболявания: Поради фармакологичното си действие холинестеразните инхибитори могат да имат ваготоничен ефект върху сърдечната честота (напр. брадикардия). Вероятността за възникване на такъв ефект може да е особено важна при пациенти със "синдром на болния синусов възел" или други суправентрикуларни нарушения в проводната система на сърцето като синоатриален или атриовентрикуларен 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 заболявания: Пациенти с повишен риск за развитие на язви, напр. такива с анамнеза за язвена болест или такива, които приемат нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) едновременно с ARICEPT®, трябва да се мониторира внимателно. Клиничните проучвания с ARICEPT® обаче не показват повишаване на честотата нито на пептичната язвена болест, нито на кървенето от стомашно-чревния тракт в сравнение с плацебо.

Урогенитални: Въпреки че не е наблюдавано при клинични проучвания с ARICEPT®, холиномиметиците могат да предизвикат обструктивни симптоми от страна на пикочния мехур.

Неврологични заболявания. Припадъци: Счита се, че холиномиметиците могат да причинят генерализирани припадъци. Повишеното предразположение към припадъци обаче може да е симптом на болестта на Алцхаймер.



Възможно е холиномиметиците да обострят или да индуцират екстрапирамидни симптоми.

Белодробни заболявания: Поради холиномиметичното си действие холинестеразните инхибитори трябва да се предписват внимателно при пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.

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

Тежка чернодробна недостатъчност: Няма данни за приложението на ARICEPT® при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействия

Donepezil hydrochloride и/или някои от неговите метаболити не инхибират метаболизма на theophylline, warfarin, cimetidine или digoxin при хора. Метаболизмът на donepezil hydrochloride не се влияе от едновременно приложение на digoxin или cimetidine. При проучвания ин витро е установено, че изоензимите 3A4 и в по-малка степен 2D6 на цитохром Р-450 участват в метаболизма на donepezil. Проучвания на лекарствени взаимодействия, проведени ин витро, са показали, че ketoconazole и quinidine, инхибитори респективно на CYP3A4 и 2D6, инхибират метаболизма на donepezil. Следователно тези и други CYP3A4 инхибитори като itraconazole и erythromycin и инхибитори на CYP2D6 като fluoxetine могат да инхибират метаболизма на donepezil. В проучвания при здрави доброволци ketoconazole повишава средните концентрации на donepezil с около 30%. Ензимни индуктори като rifampicin, phenytoin, carbamazepine и алкохол могат да намалят концентрациите на donepezil. Тъй като степента на инхибиране или индуциране е неизвестна, тези лекарствени комбинации трябва да се използват внимателно. Donepezil hydrochloride може да взаимодейства с антихолинергични лекарствени средства. Съществува потенциал за синергична активност при едновременно приложение с лекарства като succinylcholine, други нервно-мускулни блокери или холинергични агонисти или бета-блокери, които имат ефект върху сърдечната проводимост.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност: Тератологични проучвания, проведени при бременни плъхове и при бременни зайци с дози, респ. до около 80 и до около 50 пъти по-високи от тези при хора не показаха данни за тератогенен потенциал. Все пак в проучване, в което от 17-ия гестационен ден до 20-ия ден след раждането на бременни плъхове е прилагана доза, приблизително 50 пъти по-висока от дозата при хора, има леко повишаване на броя на мъртвите раждания и леко намаляване на преживяемостта на новородените до 4-ия ден след раждането. Не е наблюдаван никакъв ефект при приложение на следващата по-ниска доза, която е била приблизително 15 пъти по-висока от дозата, прилагана при хора. ARICEPT® не трябва да се прилага по време на бременност. Няма клинични данни за приложението на donepezil при бременни.



Кърмене: Не е известно дали donepezil hydrochloride се екскретира в кърмата при хора и не са проведени проучвания при кърмачки. Следователно жените, които приемат donepezil, не трябва да кърмят.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Деменцията на Алцхаймер може да наруши способността за шофиране или за работа с машини. Освен това donepezil може да предизвика умора, световъртеж и мускулни крампи преди всичко в началото на лечението или при повишаване на дозата. Способността на пациентите с Алцхаймер да шофират или да работят с машини трябва да бъде оценявана рутинно от лекуващия лекар.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани не само като изолирани случаи, са дадени по-долу, като са подредени по системи и по честота. По честота те се определят, както следва: чести ($>1/100$, $<1/10$), нечести ($> 1/1000$, $< 1/100$) и редки ($> 1/10000$, $<1/1000$).

Система в организма	Чести	Нечести	Редки
Инфекции	Настинка		
Метаболитни нарушения	Анорексия		
Психиатрични нарушения	Халюцинации ** Ажитация ** Агресивно поведение**		
Нарушения на нервната система	Синкоп Световъртеж Безсъние	Припадъци*	Екстрапирамидни симптоми
Сърдечни нарушения		Брадикардия	Синоатриален блок, Атриовентрикуларен блок
Гастроинтестинални нарушения	Диария Повръщане Гадене Абдоминални смущения	Гастроинтестинален кръвоизлив Стомашна и дуоденална язва	
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробни увреждания, включително хепатит***
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Обрив Сърбеж		
Увреждания на мускулно-скелетната система, съединителната	Мускулни крампи		



тъкан и костите			
Бъбречни и уринарни нарушения	Инконтиненция на урината		
Общи нарушения и нежелани лекарствени реакции, свързани с приема	Главоболие Умора Болка		
Лабораторни изследвания		Минимално повишение на серумните концентрации на мускулната креатинкиназа	
Наранявания и отравяне	Злополуки		

*При изследване на пациенти със синкоп или припадъци трябва да се има предвид възможността за сърдечен блок или дълги синусови паузи. (Вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки).

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

***В случай на неяснимо чернодробно нарушение трябва да се обмисли прекъсване на лечението с ARICEPT®.

4.9. Предозиране

Определената средна летална доза на donepezil hydrochloride след приложение на еднократна орална доза при мишки и плъхове е 45 и 32 mg/kg, респективно, или приблизително 225 и 160 пъти по-висока максималната препоръчвана доза при хора от 10 mg дневно. Дозозависими признаци на холинергична стимулация са наблюдавани при животни и включват намалени спонтанни движения, невъзможност за изправяне, олюляваща се походка, лакримация, клонични припадъци, потискане на дишането, саливация, миоза, фасцикулации и понижаване на повърхностната телесна температура.

Предозирането с холинестеразни инхибитори 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 изразена мускулна слабост, която може да доведе до смърт при засягане на дихателната мускулатура.

Както при всеки случай на предозиране се провеждат общи поддържащи мероприятия. Като антидот при предозиране на ARICEPT® могат да бъдат използвани терциерни антихолинергици като atropine. Препоръчва се титриране на atropine sulphate интравенозно до постигане на необходимия ефект: начална доза от 1.0 до 2.0 mg IV с последващо дозиране според клиничното повлияване. При едновременно приложение на холиномиметици с кватернерни антихолинергици като glycopyrrrolate е наблюдавано атипично повлияване на кръвното налягане и сърдечната честота. Не е известно дали donepezil hydrochloride и/или неговите метаболити могат да се отстранят чрез диализа (хемодиализа, перитонеална диализа или хемофилтрация).



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за деменция; АТС код N06DA02

Donepezil hydrochloride е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, преобладаващата холинестераза в мозъчната тъкан. Donepezil hydrochloride in vitro е 1000 пъти по-мошен инхибитор на този ензим, отколкото на бутирилхолинестеразата, ензим, който е разпространен преди всичко извън ЦНС.

При пациенти с болестта на Алцхаймер, включени в клинични проучвания, приложението на ARICEPT® веднъж дневно в доза 5 mg или 10 mg води до равновесно инхибиране, респ. на 63.6% и 77.3% от ацетилхолинестеразната активност (измерена в еритроцитните мембрани) при измерване след дозиране. Инхибирането на ацетилхолинестеразата (АХЕ) в еритроцитите от donepezil hydrochloride корелира във висока степен с промените в ADAS-cog, чувствителна скала, с която се проучват определени аспекти от когнитивните функции. Не е проучен потенциалът на donepezil hydrochloride да променя протичането на подлежаща невропатология. Ето защо не може да се счита, че ARICEPT® има някакъв ефект върху развитието на заболяването.

Ефективността на лечението с ARICEPT® е изследвана в четири плацебо-контролирани клинични проучвания, 2 от които са били с продължителност 6 месеца и две – с продължителност 1 година.

В 6-месечните клинични проучвания е направен анализ в края на терапията с donepezil, като са използвани три критерия за ефективност: ADAS-Cog (мярка за когнитивното представяне), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input – CIBIC (Впечатление за промяна на клинициста, основано на интервю и с информация от болногледача – мярка за общото функциониране) и Подскала за ежедневните дейности на Клиничната оценъчна скала за деменция (мярка за възможностите в обществото, дома и хобитата и грижата за себе си).

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

Повлияване = Подобряване на ADAS-Cog с минимум 4 точки

Липса на влошаване в CIBIC

Липса на влошаване по Подскалата за ежедневните дейности на Клиничната оценъчна скала за деменция

	% Повлияване	
	Общ брой пациенти, започнали проучването (n=365)	Пациенти, които подлежат на оценка (n=352)
Плацебо	10%	10%
Aricept 5 mg	18%*	18%*
Aricept 10 mg	21%*	22%**

* p<0.05

** p<0.01



ARICEPT® предизвиква доза-зависимо статистически значимо повишаване на процента на пациентите, които се определят като повлияващи се от лечението.

5.2. Фармакокинетични данни – Обща характеристика

Абсорбция: Максималните плазмени концентрации се достигат приблизително 3 – 4 часа след перорално приложение. Плазмените концентрации и площта под кривата нарастват пропорционално на дозата. Терминалният полуживот е приблизително 70 часа; следователно многократното приложение на еднократни дневни дози води до постепенно достигане на равновесни концентрации. Приблизително състояние на равновесна концентрация се достига в рамките на 3 седмици след започване на терапията. След достигане на равновесно състояние плазмените концентрации на donepezil hydrochloride и свързаната с тях фармакодинамична активност показват слаба вариабилност в течение на деня.

Абсорбцията на donepezil hydrochloride не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: Donepezil hydrochloride се свързва приблизително в 95% с човешките плазмени протеини. Свързването с плазмените протеини на активния метаболит 6-O-desmethyl donepezil не е известно. Разпределението на donepezil hydrochloride в различните телесни тъкани не е напълно проучено. Все пак в проучвания при здрави доброволци мъже е установено, че 240 ч. след приложението на 5 mg donepezil hydrochloride, маркиран с ^{14}C , приблизително 28% от маркера не е бил установен. Това предполага, че donepezil hydrochloride и/или неговите метаболити могат да персистират в тялото за повече от 10 дни.

Метаболизъм/екскреция: Donepezil hydrochloride се елиминира както чрез отделителната система в непроменен вид, така и чрез метаболизиране от системата на цитохром P-450 до многобройни метаболити, не всички от които са идентифицирани. След приложение на еднократна доза donepezil hydrochloride 5 mg, маркиран с ^{14}C , плазмената радиоактивност, изразена като процент от приложената доза, е била представена преди всичко като непроменен donepezil hydrochloride (30%), 6-O-desmethyl donepezil (11% – единственият метаболит, който проявява активност, подобна на тази на donepezil hydrochloride), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5-O-desmethyl donepezil (7%) и глюкорунирания конюгат на 5-O-desmethyl donepezil (3%). Приблизително 57% от цялото количество радиоактивен маркер е установено в урината (17% като непроменен donepezil) и 14.5% – във фецеса, което дава основание да се счита, че биотрансформацията и екскрецията в урината са първични пътища за елиминиране. Няма данни, които да говорят за enteroхепатална рециркулация на donepezil hydrochloride и/или някой от неговите метаболити.

Плазмените концентрации на donepezil намаляват с плазмен полуживот от приблизително 70 часа.

Полът, расата и тютюнопушенето нямат клинично значим ефект върху плазмените концентрации на donepezil hydrochloride. Фармакокинетиката на donepezil не е проучвана формално при здрави доброволци в напреднала възраст или при пациенти с Алцхаймер. Все пак средните плазмени концентрации при пациенти са сходни във висока степен с тези при здрави млади доброволци.



При пациенти с лека до средно тежка чернодробна недостатъчност се наблюдава повишение на равновесните концентрации на donepezil, повишение на средната AUC с 48% и повишение на средната C_{max} с 39% (вж. раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Обширни проучвания при експериментални животни са установили, че това съединение предизвиква малко ефекти извън желаните фармакологични, които съответстват на неговото действие като холинергичен стимулатор (вж. раздел 4.9. Предозиране по-горе). Donepezil не е имал мутагенен ефект в проведените тестове за мутации с бактериални клетки и клетки от бозайници. In vitro са наблюдавани някои кластогенни ефекти при концентрации, които са били видимо токсични за клетките и са надхвърляли 3000 пъти равновесните плазмени концентрации. При in vivo използване на микронуклеарен модел при мишки не са наблюдавани кластогенни или други генотоксични ефекти. Няма данни за онкогенен потенциал при дългосрочни проучвания върху канцерогенността както при плъхове, така и при мишки.

Donepezil hydrochloride не е имал ефект върху фертилитета на плъхове и не е бил тератогенен при плъхове или зайци, но е имал слаб ефект върху мъртворажданията и ранната преживяемост на новородените при бременни плъхове в доза 50 пъти, надхвърляща дозата, прилагана при хора (вж. раздел 4.6. Бременност и кърмене по-горе).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Таблетка 5 mg: Lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate. Филм-обвивката съдържа talc, macrogol, hypromellose, titanium dioxide.

Таблетка 10 mg: Lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate. Филм-обвивката съдържа talc, macrogol, hypromellose, titanium dioxide и yellow iron oxide.

6.2. Несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Вид и състав на опаковката

Таблетки 5 mg: В единично-дозови блистерни ленти (PVC/Aluminium); 28 таблетки.

Таблетките 10 mg: В единично-дозови блистерни ленти (PVC/Aluminium); 28 таблетки.

6.6. Инструкции за употреба

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer HCP Corporation
235 East 42nd Street



New York, NY 10017-5755, USA

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aricept® 5 mg – 9800177

Aricept® 10mg – 9800178

9. ДАТА НА РЕГИСТРАЦИЯ/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ

05.06.1998

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Януари 2002

