

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

Донепезил хидрохлорид 10 mg филм-обложени таблети

2 . КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи: Донепезил хидрохлорид монохидрат еквивалентно на донепезил хидрохлорид 10 mg
Ексципиенс со познат ефект: Лактоза монохидрат 196,00 mg

За целосна листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3 . ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Жолти, овални, биконвексни, филм-обложени таблети, на едната страна има отпечаток "10" на другата страна нема отпечаток.

4 . КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Донепезил хидрохлорид е индициран за симптоматски третман на блага до умерено тешка Алцхајмерова деменција.

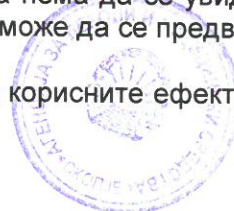
4.2 Дозирање и начин на администрација

Возрасни и постари пациенти

Иницијална доза е 5 mg/ден (дозирање еднаш дневно). Донепезил хидрохлорид треба да се зема орално, во вечерните часови, непосредно пред спиење. Дозата од 5 mg/ден треба да се одржува најмалку еден месец, со цел да се изврши проценка на првите клинички одговори на третманот и да се овозможи постигнување на steady-state концентрација на донепезил хидрохлорид. По еденмесечната клиничка проценка на третманот со 5 mg/ден, дозата на Донепезил хидрохлорид може да се зголеми до 10 mg/ден (дозирање еднаш дневно). Максималната препорачана дневна доза е 10 mg. Дози поголеми од 10 mg/ден не се изучувани во клиничките студии.

Третманот треба да биде инициран и надгледуван од страна на лекар кој е искусен во дијагностицирањето и лекувањето на Алцхајмерова деменција. Дијагноза треба да се постави во согласност со прифатените упатства (на пример DSM IV, ICD 10). Терапија со донепезил треба да се започне само ако е достапен негувател кој редовно ќе го следи земањето на лекот за пациентот. Третманот на одржување може да се продолжи се додека постои терапевтска корист за пациентот. Затоа, клиничката корист на донепезил треба редовно да се испитува. Прекинување на терапијата треба да се земе во предвид кога нема да се увиди постоење на терапевтски ефект. Индивидуалниот одговор на донепезил не може да се предвиди.

По прекин на третманот, увидено е постепено намалување на корисните ефекти на Донепезил хидрохлорид.



Ренално и хепатално нарушување:

За пациенти со бубрежно нарушување може да се следи сличен распоред на дозите бидејќи клиренсот на донепезил хидрохлорид не е афектиран од оваа состојба.

Поради можна зголемена на изложеност при благо до умерено хепатално оштетување (види дел 5.2), треба да се изврши ескалација на дозата во согласност со индивидуалната подносливост. Нема податоци за пациенти со тешко хепатално оштетување.

Деца и адолесценти

Донепезил хидрохлорид не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти.

4.3 Контраиндикации

Донепезил хидрохлорид е контраиндициран кај пациенти со позната преосетливост на донепезил хидрохлорид, пиперидински деривати или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1

4.4 Посебни предупредувања и претпазливост при употреба

Употребата на Донепезил хидрохлорид кај пациенти со тешка Алцхајмерова деменција, други видови на деменција или други видови на нарушена меморија (на пример, когнитивен пад поврзан со возраста), не е испитувана.

Анестезија: Донепезил хидрохлорид, како холинестеразата инхибитор, најверојатно, ќе ја пренагласи сукцинилхолинскиот тип на мускулна релаксација за време на анестезија.

Кардиоваскуларни состојби: Поради нивното фармаколошко дејство, холинестераза инхибиторите може да имаат ваготонични ефекти на срцевиот ритам (на пример, брадикардија). Потенцијалот за вакво дејство може да биде особено важно за пациентите со "синдром на болен синус" (sick sinus syndrome) или други суправентрикуларни срцеви состојби на спроводливост, како што е синоатријален или атриовентрикуларен блок.

Имало извештаи за синкопа и напади. При испитувања кај овие пациенти треба да се земе во предвид можноста за срцев блок или долги синусни паузи.

Гастроинтестинални состојби: Пациенти со зголемен ризик за развој на чиреви, на пример, оние со историја на улцерозно заболување или оние кои примаат конкурентни нестероидни анти-инфламаторни лекови (NSAID), треба да се следат за симптоми. Сепак, клиничките студии со Донепезил хидрохлорид не покажале зголемување, во однос на плацебо, во инциденцата на пептичен улцер или гастроинтестинално крварење.

Генитоуринарни: Иако не е забележано во клиничките испитувања на Донепезил хидрохлорид холиномиметичете може да предизвикаат опструкција на мочниот меур.

Невролошки состојби: Напади: се верува дека холиномиметичете имаат некаков потенцијал да предизвикаат генерализирани конвулзии. Сепак, активноста на нападот исто така може да биде манифестација на Алцхајмеровата болест.

Холиномиметичете може да имаат потенцијал да ги влошат или индуцираат екстрапирамидалните симптоми.



Невролептичен малиген синдром (NMS)

- NMS е состојба потенцијално опасна по живот и се карактеризира со хипертермија, мускулна ригидност, автономна нестабилност, пореметена свест и покачени нивоа на серумската креатинин фосфокиназа; дополнителни знаци може да бидат миоглобинурија (рабдомиолиза) и акутна ренална инсуфициенција;
- NMS е пријавен дека се случил многу ретко поврзано со донепезил, особено кај пациенти кои истовремено, исто така, примаат антипсихотици;
- Ако пациентот развие знаци и симптоми кои упатуваат на NMS, или имаат необјаснета висока температура без дополнителни клинички манифестации на NMS, третманот треба да се прекине;

Белодробни состојби: Поради нивното холиномиметично дејство, холинестераза инхибиторите треба да се препишуваат со внимателност кај пациенти со историја на астма или опструктивно белодробно заболување.

Треба да се избегнува администрација на Донепезил хидрохлорид истовремено со други инхибитори на ацетилхолинестеразата, агонисти или антагонисти на холинергичниот систем.

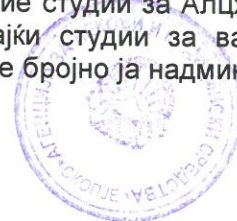
Тешка хепатална инсуфициенција: Нема податоци за пациенти со тешка хепатална инсуфициенција.

Овој лек содржи лактоза. Пациенти со ретки наследни проблеми на нетолерантност на галактоза, Lapp лактаза дефициенција или глукоза-галактоза малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Смртност во клинички испитувања на васкуларна деменција

Три клинички испитувања во траење од 6 месеци биле спроведени кај испитаници кои ги исполнуваат критериумите NINDS-AIREN за потенцијална или можна васкуларна деменција (VaD). NINDS-AIREN критериумите се дизајнирани да се идентификуваат пациентите чија деменција може да се должи единствено на васкуларни причини и да се исклучат пациентите со Алцхајмерова болест. Во првата студија, стапката на смртност била 2/198 (1,0%) за донепезил хидрохлорид 5 mg, 5/206 (2,4%) за донепезил хидрохлорид 10 mg и 7/199 (3,5%) за плацебо. Во втората студија, стапката на смртност била 4/208 (1,9%) за донепезил хидрохлорид 5 mg, 3/215 (1,4%) за донепезил хидрохлорид 10 mg и 1/193 (0,5%) за плацебо. Во третата студија, стапката на смртност била 11/648 (1,7%) за донепезил хидрохлорид 5 mg и 0/326 (0%) за плацебо. Стапката на смртност за трите VaD студии комбинирани во донепезил хидрохлорид групата (1,7%) е бројно повисока отколку во плацебо групата (1,1%), сепак, оваа разлика не е статистички значајна. Поголемеиот дел од смртните случаи кај пациенти кои земале било донепезил хидрохлорид или плацебо резултирале од различни васкуларно поврзани причини, што би можело да се очекува кај повозрасната популација со основно васкуларно заболување. Анализа на сите сериозни нефатални и фатални васкуларни настани не покажала разлика во стапката на појава кај донепезил хидрохлорид групата во однос на плацебо.

Во обединети студии за Алцхајмеровата болест (n=4146), и кога овие студии за Алцхајмерова болест биле обединети со други студии за деменција вклучувајќи студии за васкуларна деменција (вкупно n=6888), стапката на смртност кај плацебо групите бројно ја надминала онаа кај донепезил хидрохлорид групите.



4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Донепезил хидрохлорид и/или било кој од неговите метаболити не го инхибираат метаболизмот на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин кај луѓето. Метаболизмот на донепезил хидрохлорид не е афектиран од истовремена администрација на дигоксин или циметидин. *In vitro* студии покажале дека цитохром P450 изоензимите 3A4 и во мал степен 2D6 се вклучени во метаболизмот на донепезил. *In vitro* студии на интеракции на лекови покажуваат дека кетоконазол и квинидин, инхибитори на CYP3A4 и 2D6 соодветно, го инхибираат метаболизмот на донепезил. Затоа овие и други CYP3A4 инхибитори, како што се итраконазол и еритромицин и CYP2D6 инхибитори, како што е флуоксетин може да го инхибираат метаболизмот на донепезил. Во една студија кај здрави волонтери, кетоконазол ја зголемил средната концентрација на донепезил за околу 30%. Ензимски индуктори, како што се рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол може да го намалат нивото на донепезил. Со оглед на тоа што не е позната јачината на инхибиција или индукција, вакви комбинации на лекови треба внимателно да се употребуваат. Донепезил хидрохлорид има потенцијал за интерференција со лекови кои имаат антихолинергична активност. Исто така постои и потенцијал за синергетска активност при истовремен третман кој вклучува лекови како што се сукцинилхолин, други невро-мускулни блокатори или холинергични агонисти или бета блокатори, кои имаат ефекти врз срцевата спроводливост.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост:

Нема адекватни податоци за употребата на донепезил кај бремени жени.

Студиите на животни не покажале тератоген ефект, но покажале пери и пост натална токсичност (види дел 5.3). Потенцијалниот ризик за луѓето е непознат.

Донепезил хидрохлорид не треба да се користи во текот на бременоста, освен ако е неопходно.

Доење:

Донепезил се излучува во млекото на стаорци. Не е познато дали донепезил хидрохлорид се излучува во мајчиното млеко кај луѓе и не постојат студии кај доилки. Затоа, жените што се на третман со донепезил не треба да дојат.

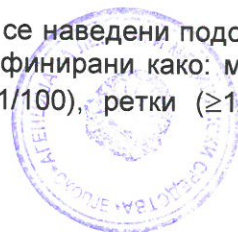
4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Донепезил има мало или умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Деменцијата може да ги наруши управувачките перформанси или да ја компромитира способноста за употреба на машини. Исто така, донепезил може да предизвика замор, вртоглавица и грчеви во мускулите, особено при иницирање или зголемување на дозата. Лекарот треба рутински да врши евалуација на способноста на пациентите кои се на третман со донепезил за способноста да продолжат да возат или работат на сложени машини.

4.8 Несакани дејства

Најчести несакани дејства се дијареа, грчеви во мускулите, замор, гадење, повраќање и несоница.

Несакани реакции пријавени како повеќе од еден изолиран случај се наведени подолу, според класите на органски системи и фреквенција. Фреквенциите се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до



<1/1000); многу ретки (<1/10.000) и не е познато (не може да се процени од достапните податоци).

Класа на органски систем	Многу чести	Чести	Невообичаени	Ретки	Не е познато
Инфекции и инфестации		Настинка			
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Анорексија			
Психијатриски нарушувања		Халуцинации** Агитација** Агресивно однесување** Абнормални сони и кашмари**			
Нарушувања на нервниот систем		Синкопа* Вртоглавица Инсомнија	Напад*	Екстрапирамидални симптоми	Невролептичен малиген синдром (NMS)
Срцеви нарушувања			Брадикардија	Сино-атријален блок Атриовентрикуларен блок	
Гастро-интестинални нарушувања	Дијареа Гадење	Повраќање Абдоминално нарушување	Гастро-интестинално крварење Гастрични и дуоденални улкуси		
Хепато-билијарни нарушувања				Хепатална дисфункција вклучувајќи хепатитис***	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Осип Пруритис			
Нарушувања на мускулоскелетен систем и сврзни ткива		Мускулни грчеви			
Ренални и уринарни		Уринарна инконтиненција			



нарушувања					
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Главоболка	Замор Болка			
Истражувања			Мало зголемување на серумската концентрација на мускулна креатин киназа		
Повреда, труење и процедурални компликации		Повреда			

* Во истражување на пациентите за синкопа или напад треба да се смета на можноста за срцев блок или долги синусни паузи (види дел 4.4)

** Извештаи за халуцинации, абнормални сни, кошмари, нервоза и агресивно однесување се решени со намалување на дозата или прекинување на третманот.

***Во случаи на необјаснета хепатална дисфункција, треба да се земе во предвид повлекување на Донепезил хидрохлорид.

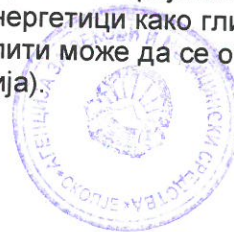
4.9 Предозирање

Процентата средна смртоносна доза на донепезил хидрохлорид по администрација на единечна орална доза кај глувци и стаорци е 45 и 32 mg/kg, соодветно, или околу 225 и 160 пати поголема од максималната препорачаната доза од 10 mg на ден. Дозно-поврзани знаци на холинергична стимулација биле забележани кај животните и вклучувале намалено спонтано движење, наведната позиција, тешко одење, солзење, клонични конвулзии, депримирано дишење, саливација, миоза, фасцикулација и намалена температура на долниот дел на телото.

Предозирање со холинестераза инхибитори може да резултира со холинергична криза карактеризирана со тешко гадење, повраќање, саливација, потење, брадикардија, хипотензија, респираторна депресија, колапс и конвулзии. Постои можност за зголемена мускулна слабост што може да резултира со смрт ако се вклучени респираторните мускули.

Како и во секој случај на предозирање, треба да се употребат општи супортивни мерки. Терцијарни антихолинергици како атропин може да се употребат како антидот при предозирање со Донепезил хидрохлорид. Се препорачува интравенски атропин сулфат титриран до ефект: почетна доза од 1,0-2,0 mg IV со дополнителни дози врз основа на клиничкиот одговор.

Атипични одговори на крвниот притисок и отчукувањата на срцето се пријавени со други холиномиметици при ко-администрација со кватернерни антихолинергетици како гликопиролат. Не е познато дали донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити може да се отстранат со дијализа (хемодијализа, перитонеална дијализа или хемофилтрација).



5 . ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: лекови против деменција, инхибитори на холинестераза
АТС код: N06DA02.

Донепезил хидрохлорид е специфичен и реверзибилен инхибитор на ацетилхолинестеразата, доминантна холинестераза во мозокот. Донепезил хидрохлорид *in vitro* е над 1.000 пати повеќе потентен инхибитор на овој ензим од бутирилхолинестераза, ензим кој е присутен главно надвор од централниот нервен систем.

Алцхајмеровата деменција

Кај пациенти со Алцхајмерова деменција кои учествувале во клиничките испитувања, администрацијата на единечни дневни дози од 5 mg или 10 mg на Донепезил хидрохлорид довеле до steady-state инхибиција на активноста на ацетилхолинестеразата (мерена во еритроцитните мембрани) од 63,6% и 77,3%, соодветно кога се мери по земањето на дозата . Инхибиција на ацетилхолинестеразата (AChE) во еритроцитите со донепезил хидрохлорид се покажало дека е во корелација со промените во ADAS, чувствителна скала која истражува избрани аспекти на создавањето. Потенцијалот на донепезил хидрохлорид да го смени текот на основната невропатологија не е проучен. Така не може да се смета дека Донепезил хидрохлорид има некакво влијание на напредокот на болеста.

Ефикасноста на третманот со Донепезил хидрохлорид е испитана во четири плацебо-контролирани студии, 2 испитувања со 6-месечно траење и 2 испитувања со траење од 1 година.

Во 6-месечното клиничко испитување, била направена анализа по завршувањето на донепезил третманот со користење на комбинација на три критериуми на ефикасност: ADAS (мерка на когнитивните перформанси), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (мерка на глобалната функција) и Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (мерка за способноста за активност во заедницата, дома и хоби и лична нега).

Пациентите кои ги исполниле критериумите наведени подолу се смета дека одговориле на третманот.

Одговор = Подобрување на ADAS од најмалку 4 поени
 Нема влошување на CIBIC +
 Нема влошување на Activities of Daily Living Subscale of the
 Clinical Dementia Rating Scale

	% Одговор	
	Број на пациенти кои го започнале испитувањето	Пациенти кои подлежат на евалуација
	n=365	n=352
Плацебо група	10%	10%
Донепезил хидрохлорид Таблети 5-mg група	18%*	18%*
Донепезил хидрохлорид Таблети 10-mg група	21%*	22%**



* $p < 0.05$
** $p < 0.01$

Донепезил хидрохлорид довел до дозно-зависно статистички значајно зголемување на процентот на пациенти кои било оценето дека одговориле на третманот.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција:

Максималните плазма нивоа се постигнуваат околу 3 до 4 часа по орална администрација. Плазматските концентрации и површината под кривата се зголемуваат пропорционално на дозата. Терминалниот полуживот на елиминација е приближно 70 часа, на тој начин, администрацијата на повеќе единечни дневни дози резултира со постепено постигнување на рамнотежна состојба. Просечно рамнотежна состојба се постигнува во рок од 3 недели по започнувањето на терапијата. Штом еднаш се постигне рамнотежна состојба, плазматските концентрации на донепезил хидрохлорид и сродните фармакодинамски активности покажуваат мала варијабилност во тек на денот. Храната не влијае на апсорпцијата на донепезил хидрохлорид.

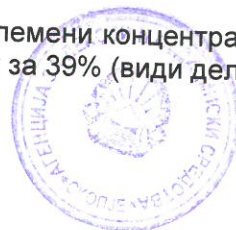
Дистрибуција:

Донепезил хидрохлорид околу 95% се врзува за хуманите плазма протеини. Врзувањето за плазматските протеини на активниот метаболит 6-О-десметилдонепезил не е познато. Дистрибуцијата на донепезил хидрохлорид во различни ткива не е дефинитивно проучувано. Сепак, во студија за биланс на масата спроведена кај здрави машки волонтери, 240 часа по апликација на единечна 5 mg доза на ^{14}C -означен донепезил хидрохлорид, околу 28% од означената доза не била елиминирана. Ова укажува дека донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити може да бидат присутни во телото повеќе од 10 дена.

Метаболизам/Екскреција: донепезил хидрохлорид се излачува во урината и како интактен и метаболизиран преку цитохром P450 системот на повеќе метаболити, од кои не сите се идентификувани. По администрација на единечна 5 mg доза на ^{14}C -означен донепезил хидрохлорид, плазма радиоактивноста, изразена како процент од дозата, била присутна пред се како непроменет донепезил хидрохлорид (30%), 6-О-десметил донепезил (11% - единствен метаболит кој покажува активност слична на донепезил хидрохлорид), донепезил-цис-N-оксид (9%), 5-О-десметил донепезил (7%) и на глукуронид конјугат на 5-О-десметил донепезил (3%). Околу 57% од вкупно администрираната радиоактивност била најдена од урината (17% како непроменет донепезил), а 14,5% се излачува преку фецес, што укажува дека биотрансформација и уринарна екскреција се примарни патишта на елиминација. Нема докази кои укажуваат ентерохепаталната рециркулација на донепезил хидрохлорид и/или било кој од неговите метаболити.

Плазматските концентрации на донепезил опаѓаат со полуживотот од приближно 70 часа. Полот, расата и историјата на пушење немаат клинички значајно влијание врз плазматските концентрации на донепезил хидрохлорид. Фармакокинетиката на донепезил не е формално испитувана кај здрави постари пациенти или пациенти со Алцхајмеровата или васкуларна деменција. Сепак средните плазма нивоа кај пациентите се блиску до оние кај млади здрави волонтери.

Пациенти со благо до умерено оштетување на црниот дроб имале зголемени концентрации на донепезил во рамнотежна состојба; среден AUC за 48% и средна C_{max} за 39% (види дел 4.2).



5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Екстензивно тестирање кај експерименталните животни покажало дека ова соединение предизвикува неколку поинакви ефекти од целните фармаколошки ефекти во согласност со своето дејство како холинергичен стимулатор (види дел 4.9). Донепезил не се покажал како мутаген при анализи за мутација на бактериски и клетки на цицачи. Некои кластогени ефекти биле забележани *in vitro* при концентрации отворено токсични за клетките и повеќе од 3000 пати над steady-state плазматските концентрации. Не биле забележани кластогени или други генотоксични ефекти кај микронуклеус модел на глувци *in vivo*. Нема докази за онкоген потенцијал во долгорочни студии за канцерогеноста било кај стаорци или глувци.

Донепезил хидрохлорид немал ефект врз плодноста кај стаорци и не бил тератоген кај стаорци или зајаци, но имал мал ефект кај мртвородени и преживување кај предвреме родени кога се администрирал на бремени стаорци во 50 пати поголеми дози од човечка доза (види дел 4.6).

6 . ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблетно јадро:

Лактоза монохидрат
Пченкарен скроб
Целулоза микрокристална
Ниско-супституирана хидроксипропил целулоза
Магнезиум стеарат

Таблетна обвивка

Хипромелоза (E464)
Макрогол 400
Талк (E553b)
Титаниум диоксид (E171)
Железен оксид жолт (E172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Овој лек не бара посебни услови за чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

PVC / алуминиум блистер и HDPE шише со полипропиленско капаче и тампон.

Големина на пакување:

За HDPE шише: 100 таблети.

За PVC / алуминиум блистер: 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 и 120 таблети



Донепезил хидрохлорид 10 mg
Збирен извештај за особините на лекот

Не сите големини на пакувања може да се продаваат.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Нема посебни барања.

7 . НОСИТЕЛ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈАТА

ЕВРОПА ЛЕК ФАРМА ДООЕЛ- Јадранска Магистрала бр.31, 1000 Скопје

8 . БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

PL20075/0108

9 . ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈА

26/07/2011



10 . ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

01/03/2012