

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

ДОНЕПЕЗИЛ АУРОБИНДО

1. ИМЕ ЛЕКОТ, ЈАЧИНА, ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Donepezil Aurobindo 5 mg филм обложени таблети

Donepezil Aurobindo 10 mg филм обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Donepezil Aurobindo 5 mg: Една филм обложена таблета содржи 5 mg донепезил хидрохлорид, еквивалентен на 4,56 mg донепезил.

Donepezil Aurobindo 10 mg: Една филм обложена таблета содржи 10 mg донепезил хидрохлорид, еквивалентен на 9,12 mg донепезил.

Експципиенти :

Една филм обложена таблета од 5 mg содржи 84 mg лактоза монохидрат.

Една филм обложена таблета од 10 mg содржи 168 mg лактоза монохидрат.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм обложени таблети

Donepezil Aurobindo 5 mg: филм обложени таблети со бела или до бела боја, округли биконвексни и одбележани со "X" на едната и со "11" на другата страна.

Donepezil Aurobindo 10 mg: филм обложени таблети со жолта боја, округли биконвексни и одбележани со "X" на едната и со "12" на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Донепезил е индициран за симптоматски третман на блага и умерена тешка Алцхајмерова болест.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Возрасни / Постари лица:

Иницијална доза е 5 mg/еднаш на ден. Донепезил се зема перорално навечер пред спиење. Дозата од 5 mg на ден се одржува најмалку еден месец со цел да се обезбеди иницијален клинички одговор на третманот. После клиничка евалуација на третманот со 5 mg на ден во тек на еден месец, дозата на донепезил може да се зголеми до 10 mg еднаш на ден.

Максималната дневна препорачана доза изнесува 10 mg.

Доза над 10 mg не е проучувана во клиничките испитувања.

Третманот треба да го започне и да го надбљудува специјалист со искуство од областа на дијагностицирањето и третманот на Алцхајмерова болест. Дијагнозата се прави согласно одобрените водичи (пр.DSM, IV, ICD 10). Терапијата со донепезил се спроведува исклучиво доколку пациентот е по постојан медицински надзор.

Третманот трае додека пациентот има позитивен клинички одговор. Потребено е постојано преиспитување на клиничкиот одговор.



Donepezil Aurobindo

Доколку е забележано отсуство на тераписки одговор, третманот треба да се прекине. Индивидуалниот одговор на донепезил не може да се предвиди.

По прекинување на третманот со донепезил се јавува систематска редукција на неговите позитивни ефекти.

Ренални и хепатални нарушувања

Дозата е слична за пациенти со ренална инсуфициенција, со оглед на тоа дека клиренсот на донепезил хидрохлорид не е зависен од овие состојби.

Поради можна зголемена изложеност кај пациенти со блага до умерена форма на заболувањето (види дел 5.2) треба да биде препишана варијабилна доза според индивидуалниот степен на толеранција.

Нема податоци за пациенти со тешка инсуфициенција на црниот дроб.

Деца

Донепезил не се препорачува за употреба кај деца.

4.3 Контраиндикации

Донепезилот е контраиндициран кај пациенти со докажана хипертензија на донепезил хидрохлорид, деривати на пиперидин или било која друга помошна состојка, употребена во формулацијата.

4.4. Посебни мерки за претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Безбедната употреба на донепезил кај пациенти, кои страдаат од деменција како последица од Алцхајмеровата болест, други видови на деменција или други видови на промени во помнењето (пр. когнитивно нарушување поврзано со староста) сеуште не е проверена.

Анестезија: Донепезилот, како холинестераза инхибитор, може да поттикне сучинилхолински тип на мускулно опуштање за време на анестезијата.

Кардиоваскуларни болести: Поради фармаколошкото дејство, холинестераза инхибиторите можат да покажат ваготонски ефекти врз срцевата акција (пр. брадикардија). Интензитетот на ова дејство може да биде особено значаен кај пациенти со “синдром на болен синус” или друг вид на суправентрикуларни кардијални болести, како што се синоаурикуларна или атриовентрикуларна блокада.

Пријавени се случаи на синкопа и напади. При проценување на состојбата кај овие пациенти, треба да се земе во предвид времетраењето на срцевото запушување или паузите на синусот.

Гастроинтестинални нарушувања: Пациентите, кои имаат зголемен ризик од развивање на улцери, пр. со семејна историја на улцерации или со придружна терапија со лекови, кои содржат антиинфламаторни состојки (NSAIDs), треба да бидат надгледувани, во случај на појава на симптоми. Во секој случај, клиничките студии со донепезил хидрохлорид не покажаа зголемена тенденција кон развивање на пептичен улцер или гастроинтестинално крварење, во споредба со плацебо ефектите.

Генитално-уринарен тракт: Иако не се манифестираше во клиничките студии со донепезил хидрохлорид, холиномиметиците можат да предизвикаат симптоми на уринарна опструкција.



Donepezil Aurobindo

Невролошки нарушувања: Напади: се смета дека холиномиметиците поседуваат ефект за предизвикување на генерализирани конвулзии. Но треба да се земе во предвид дека, нападите можат да претставуваат и сигнал за присуство на Алцхајмерова болест.

Холиномиметиците можат да ги зголемат или да поттикнат појава на екстрапирамидални симптоми.

Пулмонални состојби: Поради холиномиметичкото дејство, холинестераза инхибиторите треба да се препишуваат со особена претпазливост кај пациенти, кои страдаат од астма или опструктивно пулмонарно заболување.

Земањето на донепезил во комбинација со други ацетилхолинестераза инхибитори, агонисти или антагонисти од холинерагичниот систем, треба да се избегнува.

Тешко нарушување на функцијата на црниот дроб: Не постојат информации.

Производот содржи лактоза. Пациентите со ретки наследна галактозна интолеранција, дефицит на лактаза или глукозна – галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Морталитет во тек на клинички испитувања при васкуларна деменција

Спроведени се три клинички испитувања во времетраење од 6 месеци, кај пациенти, кои ги исполнуваа NINDS-AIREN критериумите за присуство на веројатна или можна васкуларна деменција (VaD). NINDS-AIREN критериумите се наменети за идентификување на пациенти, кај кои појавата на деменција, најверојатно е од васкуларна природа или исклучиво кај пациенти со Алцхајмерова болест. Во првата студија, стапките на смртност изнесува 2/198 (1,0%) за група третирана со 5 mg на донепезил хидрохлорид, 5/206 (2,4%) за група третирана со 10 mg на донепезил хидрохлорид и 7/199 (3,5%) за плацебо групата. Во втората студија, стапките на смртност изнесуваа 4/208 (1,9%) за група третирана со 5 mg на донепезил хидрохлорид, 3/215 (1,4%) за група третирана со 10 mg на донепезил хидрохлорид и 1/193 (0,5%) за плацебо групата. Во третата студија, стапките на смртност изнесуваа 11/648 (1,7%) за група третирана со 5 mg на донепезил хидрохлорид и 0/326 (0%) за плацебо групата. Стапката на смртност за сите три студии на васкуларна деменција во групата на донепезил хидрохлорид (1,7%) е бројно супериорна во однос на плацебо (1,1%). Оваа разлика не е статистички значајна. Најмногу смртни случаи кај пациентите кои земаат донепезил хидрохлорид или плацебо најверојатно претставува резултат од различни васкуларни причини, како што може да се очекува кај оваа постара популација со докажана васкуларна болест. Анализата на сите сериозни васкуларни случаи, фатални и без смртни последици, не покажаа разлика во стапката на појава на групата третирана со донепезил хидрохлорид, во однос на плацебо групата.

Кај студиите на Алцхајмерова болест ($n = 4146$) и во комбинација со другите слични студии за деменција, вклучувајќи ги студиите за васкуларна деменција (вкупно $N = 6888$), стапката на морталитет во плацебо групата ја надмина бројно групата третирана со донепезил хидрохлорид.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити не го инхибираат метаболизмот на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин кај луѓето. Метаболизмот на донепезил хидрохлорид не се менува при истовремената употреба на дигоксин или циметидин. Ин витро студии покажале дека цитохром



Donepezil Aurobindo

P450 3A4 и во помала мера 2D6 се вклучени во метаболизмот на донепезил. Ин витро интеракцијата со лекови покажува дека кетоконазол и кинидин, инхибиторите на CYP3A4 и 2D6, по истиот редослед, го инхибираат метаболизмот на донепезил. Како резултат на тоа, овие и други инхибитори на CYP3A4 како итраконазол и еритромицин, и инхибитори на CYP2D6 како флуоксетин, може да го инхибираат метаболизмот на донепезил. Во една студија на здрави доброволци, кетоконазол ги зголеми концентрациите на донепезил за околу 30%. Ензимските индуктори, како што се рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол може да го намалат нивото на донепезил. Бидејќи големината на ефектот на инхибиторот или индукторот е непозната, употребата на таквите комбинации бара претпазливост. Донепезил хидрохлорид има потенцијал да се меша со лекови кои имаат антихолинергична активност. Исто така, постои потенцијал за синергетска активност со истовремена терапија со лекови како што се сукцинилхолин, други нервни блокатори или холинергични агонисти или бета-блокатори со ефекти врз срцевата спроводливост.

4.6. Употреба за време на бременост и доене

Бременост:

Не постојат доволен број на податоци за употребата на донепезил во текот на бременоста. Студиите кај животни покажаа тератоген ефект, но и покажаа токсичност пери-и постнатална (види Дел 5.3). Не е познато дали постои потенцијален ризик за луѓето.

Донепезил не треба да се користи за време на бременоста, освен доколку не е изричито потребно.

Лактација:

Донепезил се излачува во млекото на стаорци. Не е познато дали донепезил хидрохлорид се излачува во мајчиното млеко и нема студии, спроведени на доилки. Лактацијата на им се препорачува на жените, кои се на терапија со донепезил.

4.7 Ефекти 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 ја наруши способноста за управување со моторно возило или ракување со машини. Освен тоа, донепезил може да предизвика замор, вртоглавица, грчеви во мускулите, особено на почетокот на терапијата или при зголемување на дозата. Способноста на пациентите третирани со донепезил во поглед на управување со моторно возило или ракување со машини треба да биде рутински проценета од страна на лекар.

4.8 Несакани дејства

Најчестите несакани дејства претставуваат дијареата, грчевите, заморот, мачнините, повраќањето и несоницата.

Несакани дејства, пријавени во повеќе од еден изолиран случај, се наведени во подолната табела, по систем на органи и зачестеноста. Зачестеноста се дефинира како: многу честа ($\geq 1/10$), честа ($\geq 1/100$, $<1/10$), невообичаена ($\geq 1/1000$, $<1/100$), ретка ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), многу ретка ($<1/10000$) и непознато (не може да се процени од расположливите податоци).

Инфекции и напади: Честа- обична настинка

Метаболизам и нарушувања во исхраната: Честа- Анорексија

Психички нарушувања: Честа-Халуцинации**, Немир**, Агресивно однесување**.



Donepezil Aurobindo

Нарушувања на нервниот систем: Честа-Синкопа*, Вртоглавица, Несоница. Невообичаена- Напад*. Ретка-Екстра пирамидални симптоми.

Кардијални нарушувања: Невообичаена-Брадикардија. Ретка-Сино – атријално запушување. Атриовентрикуларно запушување.

Гастроинтестинални нарушувања: Многу Честа-Дијареа, Мачнини. Честа-Повраќање, Потешкотии со стомакот. Невообичаена-Гастроинтестинална хеморагија, Гастрични и дуоденални улцери.

Хепато – билијарни нарушувања: Ретка- Дисфункции на црниот дроб вклучувајќи хепатитис***.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво: Честа-сип, пруритис.

Мускулоскелетални и нарушувања на сврзното ткиво и коските: Честа- Мускулни грчеви.

Бубрежни и уринарни нарушувања: Честа-Уринарна инконтиненција.

Општи нарушувања и начин на земање на лекот: Многу Честа-Главоболки. Честа-Замор,болки.

* При преглед на пациенти за можно присуство на синкопа или напад, треба да се има во предвид можната појава на срцев застој или долги синусни паузи.

** Случаите на халуцинации, немир и агресивно однесување се разрешени со намалување на дозата или прекин на третманот.

*** Во случај на необјасниво нарушување на црниот дроб, треба да се земе во предвид варијантата за прекин на третманот со донепезил.

4.9 Предозираност

Проценетата средна летална доза за донепезил хидрохлорид по администрација на единечна перорална доза кај глупци и стаорци изнесува 45 и 32mg/kg, по истиот редослед, или околу 225 и 160 пати максимална доза од 10 mg на ден, препорачана за луѓе. Забележани се знаци на холинергична стимулација поврзана со дозата, кај животни, вклучувајќи намалено спонтано движење, накривеност, несигурно држење, лакримација, клонични конвулзии, респираторна депресија, саливација, миоа, фашикулација и намалена телесна температура.

Предозирањето со холинестераза инхибиторите може да резултира со холинергични кризи кои се се карактеризираат со тешка наузеа, повраќање, саливација, потење, брадикардија, хипотензија, респираторна депресија, колапс и конвулзии. Зголемување на мускулна слабост е исто така можна појава и може да предизвика смрт, доколку станува збор за респираторните мускули.

Како и во секој случај на предозирање, треба да се применат општите мерки за прва помош. За постарите лица, може да се препишат антихолинергици, како што се атропин како аантидот при предозирање со донепезил. Се препорачува терапија со атропин сулфат интравенски дозирана за поголем ефект: доза на 1,0-2,0 mg IV со следните дози врз основа на клиничкиот одговор.

Пријавени се атипични реакции на крвниот притисок и срцевата стапка, про земање со други холиномиметици со четвртата генерација на антихолинергици, како што се гликопирилатот. Не е познато дали донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити може да се отстранат со дијализа (хемодијализа, перитонеална дијализа или хемофилтрација).



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Други лекови кои делуваат на централниот нервен систем. Лекови кои се користат за симптоматски третман на промените во когнитивната функција.

АТС код: N06DA02.

Донепезил хидрохлорид е специфичен и реверзибилен инхибитор на ацетилхолинестераза, доминантна холинестеразата во мозокот. Донепезил хидрохлорид, ин витро, е инхибитор на овој ензим околу 1000 пати посилен од бутирил-холинестеразата, ензим, воглавно присутен надвор од централниот нервен систем.

Алцхајмерова деменција

Кај пациенти со Алцхајмерова болест кои учествуваа во клиничките испитувања, терапијата со единечни дневни дози од 5 mg и 10 mg на донепезил хидрохлорид доведе до стабилизирање на инхибиција на ацетилхолинестераза активност (мерена во еритроцитите мембрани) од 63,6% и 77,3%, по истиот редослед, кога се мери по земањето на лекот. Инхибицијата на ацетилхолинестераза (AChE), произведени од страна на донепезил хидрохлорид во црвените крвни клетки се покажа дека е поврзана со промените во ADAS-пси, чувствителна скала која оценува избрани аспекти на свесноста. Потенцијалот на донепезил хидрохлорид во менување на текот на основната невропатологија, не е проучен. Затоа, може да донепезил не може да се смета дека нема ефект врз напредокот на болеста.

Ефикасноста на терапијата со донепезил хидрохлорид беше оценета во четири плацебо контролирани клинички испитувања, 2 со траење од 6 месеци и 2 со траење од 1 година. Во клиничките испитувања со времетраење од 6 месеци, беше испитувано по завршувањето на третманот со донепезил, користењето на комбинација на три критериуми на ефикасноста: на ADAS-пси (проценка на когнитивните учиноци), Клиничкото Интервју Врз основа на Впечатоките од Промените со Учество на Здравствени Работници (мерка за глобалната функција) и поскалата за Секојдневни Активности на Скалата за Клиничка Деменција (проценка на капацитет за живеење во заедница, дома, хоби и лична нега).

Пациентите кои ги исполниле критериумите наведени подолу се сметаат за пациенти, кои позитивно реагирале на третманот.

Подобрена реакција = ADAS-Cog најмалку 4 точки

Без опаѓање на CIBIC

Без влошување на Поскалата за Секојдневни Активности при Клиничка Деманција

Стапка на проценка

	% реакција	
	Обид за лекување на населението n=365	Проценливо население n=352



Donepezil Aurobindo

Плацебо група	10%	10%
Donepezil Hydrochloride 5-mg Group	18%*	18%*
Donepezil Hydrochloride 10-mg Group	21%*	22%**

* P < 0.05

** P < 0.01

Донепезил хидрохлорид предизвика статистички значителен процент на пациенти, кои биле сметани како пациенти, кои реагираат на третманот, во зависност од дозата.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција: Највисоки плазма нивоа беа постигнати околу 3-4 часа по пероралната терапија. Плазма концентрациите и површината под кривата се зголемуваат пропорционално со дозата. Полу - животот изнесува околу 70 часа, а земање на поголема дневна доза доведува до постепено стабилизирање на состојбата. Стабилната состојба се постигнува за околу три недели по започнувањето на терапијата. По стабилизирањето на состојбата, плазма концентрациите на донепезил хидрохлорид и фармакодинамичната активност покажуваат мала варијабилност во текот на денот. Храната не влијае на апсорпцијата на донепезил хидрохлорид.

Дистрибуција: Околу 95% од донепезил хидрохлорид се врзува со протеините на човечката плазма. Врзувањето за плазматските протеини на активниот метаболит 6-O-desmethyldonepezil не се познати. Дистрибуцијата на донепезил хидрохлорид во различни ткива не е дефинитивно изучувана. Сепак, една студија прилагодена кон телесната маса кај здрави машки волонтери, 240 часа по земање на единечна доза од 5 mg на донепезил хидрохлорид, означен со ^{14}C , не беше можно да се поврати околу 28% од лекот. Ова укажува на тоа дека донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити може да се задржат во организмот повеќе од 10 дена.

Метаболизам / Излачување: Донепезил хидрохлорид се излачува во урината како непроменет и метаболиран преку цитохром P-450 во повеќе метаболити, од кои сите се идентификувани. По земање на единечна доза од 5 mg на донепезил хидрохлорид означени како com^{14}C , радиоактивноста на плазмата, изразена како процент од земената доза, бил присутен првенствено како непроменет донепезил хидрохлорид (30%), 6-O-десметил donepezil (11% - на само метаболит, кој покажува активност слична на донепезил хидрохлорид), донепезил -цис-Н-оксид (9%), 5-O-десметил донепезил (7%) и глукуронид конјугат на 5-одесметил donepezil (3%). Околу 57% од вкупната покажана радиоактивност беше пронајдена во урината (17% во форма на непроменет донепезил) и 14,5% во изметот, што укажува на биотрансформација и уринарна екскреција како основни облици на елиминација. Постојат докази за појава на ентерохепатична циркулација на донепезил хидрохлорид и / или било која од неговите метаболити. Плазма концентрациите на донепезил се намалуваат со полуживот од околу 70 часа.

Фактори како што се полот, расата и пушењето немаат клинички значително влијание врз плазматските концентрации на донепезил хидрохлорид.



Donepezil Aurobindo

Фармакокинетиката на донепезил не беше официјално проучувана кај здрави возрасни лица или кај пациенти со Алцхајмерова болест или друго васкуларно заболување. Сепак, плазма нивоата кај пациенти се чини дека се согласува со оние кои се наоѓаат кај здравите млади волонтери

Пациенти со блага до умерена форма на заболувањето, покажаа зголемени концентрации на донепезил во мирна состојба, значи AUC и C_{max} од 48%. просек од 39% (види дел 4.2).

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Спроведеното детално тестирање на животни се покажа дека ова соединение предизвикува неколку ефекти надвор од посакуваните фармаколошките ефекти, што е во согласност со неговите дејства како холинергичен стимулатор (види дел 4.9). Донепезил не е мутаген во тестови за мутација на бактериски и клетки од цицачи. Беа набљудувани некои кластогени ефекти ин витро во концентрации, јасно токсични на клетките и околу 3000 пати поголеми од плазматските концентрации при стабилна состојба. Немаше појава на кластогени ефекти или други генотоксични ефекти кај глувци, при испитување на микронуклеи ин виво. Во студиите на долготрајна канцерогеност кај стаорци и глувци нема докази на онкоген потенцијал.

Донепезил хидрохлорид нема ефект врз плодноста кај стаорци и не покажал тератогеност кај стаорци или зајаци, иако покажа мало влијание врз преживувањето на мртвородени и новородени кученца, при терапија на бремени женки стаорци, во доза 50 пати поголема од дозата, која се користи кај луѓето. (Види дел 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Основа

Лактоза монохидрат, прежелатиниран скроб, хидроксилпропил целулоза, микрокристална целулоза, магнезиум стеарат.

Полнење 5 mg

Хипермелоза, макрогол, талк, титаниум диоксид.

Полнење 10 mg

Хипермелоза, титаниум диоксид, макрогол, талк, жолт железен оксид.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Начин на чување

Нема посебни услови на чување.

ЛЕКОТ СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

28 филм обложени таблети / PVC/PE/PVdC- Aluminium фолија блистер / кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористен лек односно отпаден материјал кој потекнува од лекот



Donepezil Aurobindo

Отстранувањето на неискористениот лек односно отпаден материјал се врши согласно локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ЗЕГИН ДОО Скопје

Ул Народен Фронт Бр.5-3/1

1000 Скопје

8.БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Donepezil Aurobindo 5 mg x 28 15-3419/11

Donepezil Aurobindo 10 mg x 28 15-3418/11

9.ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

09.01.2012

10.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2011 година.

