

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
КБМ Рег. № 26056460/01	
Разрешение №	12831-2 / 04.04.2011
Одобрение №	/.....

1. Име на лекарствения продукт

Арипезиле 5 mg филмирани таблетки/ Aripesile 5 mg film-coated tablets

Арипезиле 10 mg филмирани таблетки/ Aripesile 10 mg film-coated tablets

2. Качествен и количествен състав

Всяка филмирана таблетка съдържа съответно 5 mg или 10 mg донепезил хидрохлорид (*donepezil hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

Таблетките са бели и кръгли, като върху таблетките от 10 mg има делителна черта от едната страна.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания

Арипезиле се прилага за симптоматично лечение на лека до средно тежка форма на деменцията на Алцхаймер.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни / Пациенти в напреднала възраст

Лечението започва с доза от 5 mg веднъж дневно.

Арипезиле трябва да се приема перорално, вечер преди лягане.

Дозата от 5 mg трябва да се прилага най-малко 1 месец преди първата, най-ранна оценка на ефективността на лечението и за достигането на равновесни плазмени концентрации на донепезил хидрохлорид. След клинична оценка на едномесечното лечение с доза от 5 mg, дозата на Арипезиле може бъде повишена на 10 mg, веднъж дневно. Максималната препоръчвана доза е 10 mg дневно.

Няма проведени клинични проучвания с приложението на дози над 10 mg дневно. При преустановяване на лечението се наблюдава постепенно изчезване на благоприятните ефекти



на Арипезиле. Няма данни за така наречения “ребаунд” ефект след внезапното преустановяване приема на продукта.

Бъбречна недостатъчност

Не са налага промяна на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност, тъй като това състояние не повлиява клирънса на донепезил.

Чернодробна недостатъчност

Поради възможността от повишаване концентрациите на донепезил при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (вж. точка 5.2.), повишаването на дозата трябва да става в зависимост от индивидуалната поносимост. Няма данни за приложението на донепезил при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Деца

Не се препоръчва приложението на донепезил при деца.

4.3. Противопоказания

Арипезиле е противопоказан при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към активното вещество (донепезил хидрохлорид), пиперидинови производни или някое от помощните вещества.

Арипезиле е противопоказан по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.6.).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението трябва да бъде започнато и провеждано от лекар, имащ опит в диагностиката и лечението на деменцията на Алцхаймер. Диагнозата трябва да бъде поставена съгласно общоприетите принципи (напр. DSM IV, ICD 10). Лечението с донепезил хидрохлорид може да започне само в случай, че е осигурено грижещо се за пациента лице, което да следи редовно за приема на лекарството. Поддържащото лечение може да продължи дотогава, докато е налице терапевтичен ефект за болния. Ето защо, е необходима периодична преоценка на клиничния ефект от лечението с донепезил хидрохлорид. При липса на терапевтичен ефект, трябва да се обмисли преустановяване на лечението. Индивидуалният отговор от лечението с донепезил не може да бъде предвиден. Не е проучено приложението на донепезил при пациенти с тежка форма на деменцията на Алцхаймер, други видове деменция или други видове паметови нарушения (напр. възрастово обусловено нарушение на когнитивните функции).



Анестезия

Като холинестеразен инхибитор, донепезил може да потенцира ефекта на сукцинилхолиновите миорелаксанти по време на анестезия.

Сърдечно-съдови заболявания

Поради фармакологичното си действие, холинестеразните инхибитори могат да проявят ваготоничен ефект върху сърдечната честота (напр. брадикардия). Вероятността за възникване на такъв ефект може да е от особено значение при пациенти със синдрома на болния синусов възел или други суправентрикуларни проводни нарушения, като сино-атриален или атрио-вентрикуларен блок. Докладвани са случаи на синкоп и припадъци. При изследване на такива пациенти трябва да се има предвид възможността от възникване на сърдечен блок или продължителен синусов арест.

Стомашно-чревни заболявания

Необходимо е внимателно проследяване на пациентите с повишен риск от развитие на язви, напр. такива с анамнеза за язвена болест или такива, приемащи нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) едновременно с донепезил. Клиничните проучвания с донепезил, обаче не показват повишаване честотата на пептичната язва или кървенето от стомашно-чревния тракт, в сравнение с плацебо.

Урогенитални нарушения

Въпреки, че по време на клиничните проучвания с донепезил не са наблюдавани подобни ефекти, холиномиметиците може да предизвикат обструктивни симптоми от страна на пикочния мехур.

Неврологични нарушения

Припадъци: смята се, че холиномиметиците могат да доведат до появата на генерализирани пристъпи (припадъци). Повишената склонност към припадъци, обаче може да е симптом на болестта на Алцхаймер. Холиномиметиците могат да обострят или индуцират появата на екстрапирамидни симптоми.

Белодробни заболявания

Поради холиномиметичното си действие холинестеразните инхибитори трябва да се предписват с повишено внимание при пациенти с анамнеза за астма или обструктивна белодробна болест.



Трябва да се избягва едновременното приложение на донепезил с други инхибитори на ацетилхолинестеразата, агонисти или антагонисти на холинергичната система.

Тежка чернодробна недостатъчност

Няма данни за приложението на донепезил при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Ето защо, пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, *Lapp*-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този продукт.

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

Донепезил хидрохлорид и/или някой от неговите метаболити не инхибират метаболизма на теофиллин, варфарин, циметидин или дигоксин, при хора.

Метаболизмът на донепезил хидрохлорид не се влияе от едновременното приложение на дигоксин или циметидин.

In vitro проучванията показват, че изоензимите 3A4 и в по-малка степен 2D6 на цитохром P-450 участват в метаболизма на донепезил.

In vitro проучванията за лекарствени взаимодействия показват, че кетоназол и хинидин, които са инхибитори съответно на CYP3A4 и 2D6, инхибират метаболизма на донепезил. Ето защо, тези и други инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и еритромицин и инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин, може да инхибират метаболизма на донепезил. В проучвания при здрави доброволци кетоназол повишава средните концентрации на донепезил с около 30%. Ензимните индуктори като рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол, могат да понижат концентрациите на донепезил. Тъй като степента на инхибиране или индуциране е неизвестна, тези лекарствени комбинации трябва да се прилагат с повишено внимание. Донепезил може да взаимодейства с антихолинергичните средства. Налице е потенциална възможност за синергична активност при едновременното приложение със сукцинилхолин, други нервно-мускулни блокери или холинергични агонисти или бета-блокери, които имат ефект върху сърдечната проводимост.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Тератогенните проучвания при бременни плъхове и зайци с дози, съответно около 80 или 50 пъти по-високи от тези при хора, не са показали наличието на тератогенен потенциал.



Въпреки това, в проучване, при бременни плъхове в което от 17-ия гестационен ден до 20-ия ден след раждането е прилагана доза, около 50 пъти по-висока от дозата при хора, е наблюдавано леко повишаване броя на мъртвите раждания и леко намаляване преживяемостта на новородените до 4-ия ден след раждането. Не е наблюдаван ефект при последващо приложение на по-ниски дози, приблизително 15 пъти по-високи от дозата, прилагана при хора.

Арипезил не трябва да се прилага по време на бременност. Няма клинични данни за приложението на донепезил при бременни.

Кърмене

Не е известно дали донепезил хидрохлорид се екскретира в кърмата при хора. Няма проведени проучвания при кърмачки. Ето защо, жените, които приемат донепезил не трябва да кърмят.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Деменцията на Алцхаймер сама по себе си може да наруши способността за шофиране или за работа с машини. Освен това, употребата на донепезил може да доведе до появата на умора, замаяност и мускулни крампи, особено в началото на лечението или при повишаване на дозата. Способността на пациентите с Алцхаймер да шофират или да работят с машини трябва да бъде редовно оценявана от лекуващия лекар.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

По-долу е представена системо-органната класификация и честотата на нежеланите лекарствени реакции, както следва: 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 $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тежестта.



Системо-органна класификация	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	простуда		
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия		
Психични нарушения	халюцинации** тревожност** агресивно поведение**		
Нарушения на нервната система	синкоп замаяност безсъние	припадъци*	екстрапирамидни симптоми
Сърдечни нарушения		брадикардия	сино-атриален блок, атрио-вентрикуларен блок
Стомашно-чревни нарушения	диария повръщане гадене абдоминална болка	гастроинтестинален кръвоизлив стомашна и дуоденална язва	
Хепато-билиарни нарушения			чернодробни нарушения, включително хепатит***
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив сърбеж		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	мускулни крампи		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	инконтиненция на урината		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	главоболие умора болка		
Изследвания		минимално повишение на серумните концентрации на мускулната креатинкиназа	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	злополуки		

*При изследване на пациенти със синкоп или припадъци трябва да се има предвид възможността за сърдечен блок или продължителен синусов арест (вж. точка



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

*****В случай на необяснимо чернодробно нарушение трябва да се обмисли прекъсване на лечението с донепезил.**

4.9. Предозиране

Симптоми

Определената средна летална доза на донепезил хидрохлорид след перорално приложение на еднократна доза при мишки и плъхове е съответно 45 и 32 mg/kg или съответно около с 225 и 160 пъти по-висока от максималната препоръчвана дневна доза от 10 mg при хора. При животни са наблюдавани дозозависими признаци на холинергична стимулация, включващи намалени спонтанни движения, невъзможност за изправяне, олюляваща се походка, сълзене, клонични пристъпи (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. Възможна е появата на изразена мускулна слабост, която може да доведе до смърт при засягане на дихателната мускулатура.

Лечение

Подобно на всички случаи на предозиране се предприемат общо-поддържащи мерки. Като антидот при предозиране с донепезил може да бъдат използвани третични антихолинергетици като атропин. Препоръчва се титрирането на атропин сулфат, интравенозно до постигане на необходимия ефект: начална доза от 1,0 до 2,0 mg интравенозно, с последваща промяна на дозата в зависимост от клиничния отговор. При едновременното приложение на холиномиметици с четвъртични антихолинергетици, като гликопиролат е наблюдавано атипично повлияване на кръвното налягане и сърдечната честота. Не е известно дали донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити може да бъдат елиминирани чрез диализа (хемодиализа, перитонеална диализа или хемофилтрация).

5. Фармакологични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствени продукти за лечение на деменция

ATC код: N06DA02.



5.1. Фармакодинамични свойства

Донепезил хидрохлорид е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, която представлява преобладаващата холинестераза в мозъчната тъкан. *In vitro* донепезил хидрохлорид е 1000 пъти по-мошен инхибитор на този ензим, отколкото на бутирилхолинестеразата, ензим, намиращ се предимно извън ЦНС.

При включените в клиничните проучвания пациенти с болестта на Алцхаймер, приложението на донепезил веднъж дневно в доза от 5 mg или 10 mg, е довело до стационарна инхибиране, съответно на 63,6% и 77,3% от ацетилхолинестеразната активност (измерена в еритроцитните мембрани), при определяне на активността след приложението на съответната доза. Инхибирането на ацетилхолинестеразата (АХЕ) в еритроцитите от донепезил хидрохлорид съответства във висока степен на промените в ADAS-cog, чувствителна скала, с която се изследват определени аспекти от когнитивните функции. Не е проучен потенциалът на донепезил хидрохлорид върху хода на подлежащата невропатология. Ето защо, не може да се приеме, че донепезил има определен ефект върху развитието на заболяването.

Ефективността на лечението с донепезил е проучена в четири плацебо-контролирани клинични проучвания, 2 от които с продължителност от 6 месеца и две - с продължителност 1 година.

В 6-месечните клинични проучвания, в края на лечението с донепезил е направен анализ на ефективността, при който са използвани следните три показателя: ADAS-Cog (показател за когнитивното представяне), *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* – CIBIC (Впечатление на клинициста за промяна, основано на интервю и информация от грижещото се за пациента лице – показател за общото функциониране) и Подскала за ежедневните дейности на Скалата за клинична оценка на деменцията (показател за възможностите на пациента в обществото и дома, за поддържане на хобитата и грижа за себе си).

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

Повлияване = Подобряване на ADAS-Cog с минимум 4 точки

Липса на влошаване в CIBIC

Липса на влошаване според Подскалата за ежедневните дейности

Скалата за клинична оценка на деменцията



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

* p<0,05

**p<0,01

Донепезил води до дозо-зависимо статистически значимо повишаване на процента на пациентите, определени като повлияващи се от лечението.

5.2. Фармакокинетични свойства

Общи характеристики

Абсорбция

След перорално приложение, максимални плазмени концентрации се достигат приблизително за 3-4 часа. Плазмените концентрации и площта под кривата (AUC) нарастват пропорционално на дозата. Крайният полуживот е около 70 часа; ето защо многократното приложение на приеманите веднъж дневно дози, води до постепенно достигане на равновесни концентрации. Равновесни концентрации се достига в рамките на 3 седмици след започване на лечението. При равновесно състояние плазмените концентрации на донепезил хидрохлорид и свързаната с тях фармакодинамична активност показват слаба вариабилност в течение на деня.

Абсорбцията на донепезил хидрохлорид не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

Донепезил хидрохлорид се свързва приблизително в 95% с плазмените протеини. Свързването с плазмените протеини на активния метаболит 6-О-десметил донепезил не е известно. Разпределението на донепезил хидрохлорид в различните тъкани не е напълно проучено. Въпреки това, в проучвания при здрави доброволци-мъже е установено, че 240 часа след приложението на 5 mg донепезил хидрохлорид, белязан с ^{14}C , около 28 % от белязания донепезил не е бил установен. Това предполага, че донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити може да се задържат в организма повече от 10 дни.

Метаболизъм/екскреция

Донепезил хидрохлорид се елиминира както чрез отделителната система в непроменен вид,



така и чрез метаболизиране с помощта на системата на цитохром Р-450 до многобройни метаболити, не всички от които са идентифицирани. След приложението на еднократна доза от 5 mg донепезил хидрохлорид, белязан с ^{14}C , плазмената радиоактивност, изразена като процент от приложената доза, е била представена преди всичко под формата на непроменен донепезил хидрохлорид (30 %), 6-О-десметил донепезил (11 %) - единственият метаболит, който проявява активност, подобна на тази на донепезил хидрохлорид), донепезил-цис-N-оксид (9 %), 5-О-десметил донепезил (7 %) и глюкорунирания конюгат на 5-О-десметил донепезил (3 %). Приблизително 57 % от цялото количество радиоактивен маркер е установено в урината (17 % като непроменен донепезил) и 14,5 % - в изпражненията, което дава основание да се смята, че биотрансформацията и екскрецията в урината са първични пътища за елиминиране. Няма данни за ентерохепатална рециркулация на донепезил хидрохлорид и/или някой от неговите метаболити.

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

Полът, расата и тютюнопушенето нямат клинично значим ефект върху плазмените концентрации на донепезил хидрохлорид. Фармакокинетиката на донепезил не е проучвана специално при здрави доброволци в напреднала възраст или при пациенти с Алцхаймер. Въпреки това, средните плазмени концентрации при пациентите са до голяма степен сходни с тези при здрави млади доброволци.

При пациенти с лека до средно тежка чернодробна недостатъчност е наблюдавано повишаване на равновесните концентрации на донепезил, повишаване на средната AUC с 48 % и повишаване на средната C_{max} с 39 % (вж. точка 4.2.).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Мащабните проучвания при експериментални животни са установили, че донепезил има малко извън желаните фармакологични ефекти, свързани с неговото действие като холинергичен стимулатор (вж. точка 4.9.).

Донепезил не е показал мутагенен ефект при проведените тестове за мутации с бактериални клетки и клетки от бозайници. *In vitro* са наблюдавани някои кластогенни ефекти при концентрации, безспорно токсични за клетките и надхвърлящи 3000 пъти равновесните плазмени концентрации. При *in vivo* използването на микронуклеарен тест при мишки не са наблюдавани кластогенни или други генотоксични ефекти. Няма данни за онкогенен потенциал при дългосрочни проучвания върху канцерогенността при плъхове и мишки. Донепезил хидрохлорид не е показал ефект върху фертилитета при плъхове и прояви на тератогенност при плъхове и зайци, но е установен слаб ефект върху мъртворожданията и

ранната преживяемост на новородените при бременни плъхове, приемали доза 50 пъти, надхвърлящи дозата, при хора (вж. точка 4.6.).

6. Фармацевтични данни.

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Хидроксипропил целулоза

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза (Е 464)

Титанов диоксид (Е 171)

Пропилен гликол

Талк

Пречистена вода.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 30 °С .

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

Арипезиле 5 mg и Арипезиле 10 mg филмирани таблетки се предлагат в опаковки по 50 таблетки.

1 блистер, с по 10 таблетки в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Няма специални изисквания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

АДИФАРМ ЕАД

бул. Симеоновско шосе № 130

София 1700, България

8. Номер(а) на разрешението за употреба

Арипезиле 5 mg филмирани таблетки/ *Ariphezile* 5 mg film-coated tablets - 20090400

Арипезиле 10 mg филмирани таблетки/ *Ariphezile* 10 mg film-coated tablets - 20090401

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на актуализиране на текста

Януари, 2011 г

