

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Альцимед / Alcimed

Международное непатентованное название: Донепезил / Donepezil

Форма выпуска: таблетки покрытые оболочкой 5 мг и 10 мг

Описание: таблетки круглые двояковыпуклые покрытые оболочкой коринневого желтого цвета.

Состав:

1 таблетка с дозировкой 5 мг содержит:

активное вещество: донепезила гидрохлорида – 5,00 мг.

вспомогательные вещества: микроцеллак® 100 (лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая), кукурузный крахмал 1500 частично прежелатинизированный, магния стеарат, гидроксипропилцеллюлоза.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (E 171), макрогол 6000, железа оксид желтый (E172), тальк.

1 таблетка с дозировкой 10 мг содержит:

активное вещество: донепезила гидрохлорида – 10,00 мг.

вспомогательные вещества: микроцеллак® 100 (лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая), кукурузный крахмал 1500 частично прежелатинизированный, магния стеарат, гидроксипропилцеллюлоза.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (E 171), макрогол 6000, железа оксид желтый (E172), тальк.

Фармакотерапевтическая группа

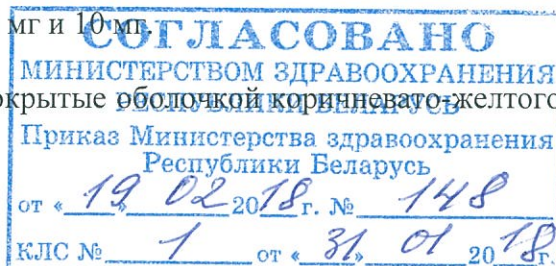
Средства для лечения деменции. Антихолинэстеразные. Код АТХ: N06DA02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Донепезила гидрохлорид является избирательным обратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы, главного фермента, разлагающего ацетилхолин в мозге. Лекарственное средство оказывает терапевтический эффект путем улучшения холинергической нейротрансмиссии. Этот эффект достигается за счет повышения концентрации ацетилхолина в синаптической щели вследствие обратимого подавления его гидролиза холинэстеразой. *In vitro* аффинитет донепезила гидрохлорида к этому ферменту более, чем в 1000 раз выше, чем к ферменту бутирилхолинэстераза, который, главным образом, присутствует вне центральной нервной системы.

В клинических исследованиях у пациентов с болезнью Альцгеймера однократный приём суточной дозы, составляющей 5 мг или 10 мг донепезила, приводил к торможению ацетилхолинэстеразы (измеряемой в оболочке эритроцитов) в стационарном состоянии соответственно на 63,6 % и 77,3 % концентрации, измеренной после приёма. Доказано, что торможение ацетилхолинэстеразы (AChE) в красных кровяных тельцах донепезила гидрохлоридом коррелируется с изменениями чувствительной шкалы ADAS-Cog, измеряющей выбранные элементы когнитивной активности. Не исследовано влияние донепезила гид-



рохлорида на нейропатологические изменения. Однако, нельзя приписывать Альцимеду какого-либо влияния на развитие болезни.

Эффективность лечения донепезилом была изучена в четырёх плацебо-контролируемых клинических исследованиях, из которых 2 исследования продолжались в течение 6 месяцев, а 2 - в течение года.

В шестимесячных клинических исследованиях в конце лечения донепезилом провели исследование с использованием трёх методов оценки эффективности: шкалы ADAS-Cog (измеряющей познавательные способности), шкалы CIBIC – Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (Шкала влияния изменения, опирающаяся на клиническом анамнезе, учитывающая оценку опекуна - служит для оценки общего функционирования) и Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (Подшкала Повседневных Действий Клинической Шкалы Оценки Слабоумия - измеряющей способность функционирования в общественной и семейной жизни и оценивающая заинтересованность и возможность самостоятельного функционирования).

В группу пациентов, ответивших на лечение, были включены лица, у которых обнаружилось улучшение по крайней мере по 4 пунктам в шкале ADAS-Cog и отсутствие ухудшения в шкале Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale.

% пациентов, ответивших на лечение		
	Популяция, для которой планировалось лечение	Популяция, подвергшаяся оценке
	n=365	n=352
Группа плацебо	10 %	10 %
Группа донепезил 5 мг	18 %*	18 %**
Группа донепезил 10 мг	21 %*	22 %**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Донепезил дозозависимо статистически значимо увеличивал количество пациентов, ответивших на лечение.

Фармакокинетика

Всасывание

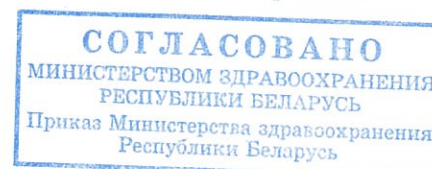
Максимальную концентрацию в плазме наблюдали через 3-4 часа после перорального приёма. Концентрация в плазме и площадь под кривой увеличиваются пропорционально дозе. Полный период полувыведения составляет около 70 часов, благодаря чему многократный приём единичных суточных доз постепенно доводит до стационарного состояния. Стационарное состояние достигается через 3 недели после начала лечения. После достижения стационарного состояния концентрация донепезила гидрохлорида в плазме и связанные с этим фармакодинамические свойства лишь незначительно изменяются в течение дня.

Прием пищи не влияет на всасывание донепезила гидрохлорида.

Распределение

Связывание донепезила гидрохлорида с белками плазмы составляет около 95%. Степень связывания активного метаболита 6-О-деметилдонепезила с белками плазмы не известна. Не изучено тщательно распределение донепезила гидрохлорида в различных тканях тела. В исследованиях, проведенных на здоровых добровольцах с близкой массой тела, через 240 часов после одноразового приёма 5 мг донепезила гидрохлорида, меченного ^{14}C , около 28 % радиоактивно меченного соединения задерживалось в организме. Это обозначает, что донепезила гидрохлорид и (или) его метаболиты могут оставаться в организме более 10 дней.

Метаболизм/Выведение



Донепезила гидрохлорид выделяется с мочой как в неизменённой форме, так и в виде многочисленных метаболитов, метаболизированных цитохромной системой Р450, из которых не все идентифицированы. После однократного приёма дозы 5 мг донепезила гидрохлорида, меченного ^{14}C , уровень радиоактивности в плазме, выраженный как процент принятой дозы, определялся, главным образом, в следующих формах: неизменённая форма донепезила гидрохлорида (30 %), 6-О-десметилдонепезил (11 %) - единственный метаболит с действием, похожим на донепезила гидрохлорид, N-оксид *cis*-донепезила (9 %), 5-О-десметилдонепезил (7 %) и глюкуронид 5-О-десметилдонепезила (3 %). Около 57 % полученной радиоактивности обнаружено в моче (17 % неизменённого донепезила) и 14,5 % в кале, что указывает на биотрансформацию и выделение с мочой, как основной путь элиминации. Отсутствуют данные о кишечно-печёночной циркуляции донепезила гидрохлорида и (или) каких-либо его метаболитов.

Период полувыведения донепезила составляет около 70 часов.

Пол, раса, курение табака в анамнезе не имеют клинически существенного влияния на концентрацию донепезила гидрохлорида в плазме. Не проведено формальных исследований фармакокинетики донепезила у здоровых лиц в пожилом возрасте, ни у пациентов с болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией. Однако, средняя концентрация лекарства в плазме этих пациентов была аналогична таковой у молодых здоровых добровольцев.

Концентрация донепезила в стационарном состоянии у пациентов со слабой и умеренной печёночной недостаточностью была повышена; среднее значение AUC было выше на 48 %, а среднее значение C_{\max} - на 39 % (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

Показания к применению

Симптоматическое лечение лёгкой и средней форм деменции при заболевании Альцгеймера.

Способ применения и дозировка

Взрослые/пациенты в пожилом возрасте

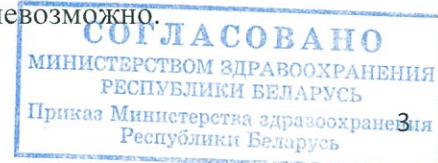
Начальная доза составляет 5 мг в сутки (принимаемая один раз в сутки). Таблетку следует принимать перорально вечером, сразу же перед сном. Приём дозы 5 мг в сутки следует продолжать не менее одного месяца, что позволит клинически оценить эффективность лечения и достигнуть стационарного состояния концентрации донепезила гидрохлорида. После клинической оценки лечения в течение месяца дозой 5 мг в сутки, дозу лекарственного средства можно увеличить до 10 мг (принимаемую раз в сутки).

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 10 мг. Дозы более 10 мг в сутки не оценивались в клинических исследованиях.

После прерывания лечения наблюдалось постепенное снижение положительных эффектов лечения донепезилом. Не обнаружено эффекта отмены при внезапном прекращении лечения.

Лечение

Лечение донепезилом следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт в диагностике и лечении альцгеймеровской деменции. Диагноз должен быть основан на принятых рекомендациях, например, DSM IV, ICD 10. Лечение донепезилом можно начинать только при наличии лиц, ухаживающих за пациентом и способных регулярно следить за приемом лекарственного средства. Поддерживающее лечение следует проводить пока у пациента наблюдается терапевтический эффект. Необходимо регулярно проводить оценку клинического эффекта донепезила. При прекращении терапевтического эффекта необходимо рассмотреть возможность прекращения приема лекарственного средства. Индивидуальный ответ на донепезил предсказать невозможно.



Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку почечная недостаточность не влияет на клиренс донепезила гидрохлорида, у данных пациентов можно использовать такую же схему лечения, как и у пациентов с нормальной функцией почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью

В связи с возможным увеличением экспозиции лекарственного средства у пациентов с лёгкой и умеренной печёночной недостаточностью (см. раздел «Фармакокинетика»), повышение дозы следует проводить в соответствии с индивидуальной переносимостью. Отсутствуют данные, касающиеся применения лекарственного средства у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью.

Дети

Альцимед не рекомендуется назначать детям и подросткам (до 18 лет).

Побочное действие

Наиболее частыми побочными реакциями являются: диарея, спазмы мышц, усталость, тошнота, рвота и бессонница.

Побочные действия представлены ниже согласно классификации систем органов и частоты появления. Частоту появления побочных действий определили следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), и частота неизвестна (частоту установить согласно имеющимся данным невозможно).

Нарушения со стороны нервной системы: часто – обмороки*, головокружения, бессонница; нечасто – судороги*; редко – экстрапирамидные симптомы; очень редко – злокачественный нейролептический синдром.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – анорексия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, диарея; часто – рвота, расстройство желудка; нечасто – желудочно-кишечные кровотечения, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперсекреция слюны.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – нарушения функции печени, в том числе гепатит.

Нарушения психики: часто – галлюцинации**, возбуждение**, агрессивное поведение**, патологические сновидения и кошмары**.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – брадикардия; редко – синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – зуд, сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – мышечные спазмы; очень редко – рабдомиолиз****.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – недержание мочи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – головная боль; часто – усталость, различные боли.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – незначительное увеличение активности мышечной креатинкиназы в крови.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – несчастные случаи.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – простуды.

Необходимо обратиться к врачу при проявлении перечисленных выше неблагоприятных реакций, а также реакций, не указанных в данной инструкции.

* У пациентов с обмороками или эпилепсией следует учитывать возможность блокады сердца или длинных пауз в синусовом ритме (см. раздел «Меры предосторожности»).

** Сообщалось, что галлюцинации, патологические сновидения, ночные кошмары, возбуждение и агрессивное поведение исчезали при снижении дозы или прекращении лечения.



*** В случаях нарушения функции печени неустановленной этиологии следует рассмотреть вопрос об отмене донепезила.

**** Поступали сообщения о развитии рабдомиолиза независимо от злокачественного нейрорептического синдрома, в тесной временной связи с началом приема донепезила или увеличением его дозы.

Противопоказания

Альцимед противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к донепезила гидрохлориду или к какому-либо из вспомогательных компонентов лекарственного средства, а также с повышенной чувствительностью на производные пиперидина.

Передозировка

Оцениваемая средняя доза донепезила гидрохлорида после одноразового перорального приёма у мышей и крыс составила соответственно 45 мг/кг и 32 мг/кг массы тела или около 225- и 160-кратной от максимально рекомендуемой дозы у людей, составляющей 10 мг в сутки. В зависимости от дозы у зверей наблюдались признаки холинергического возбуждения, включающие снижение спонтанной подвижности, лежание на животе, нетвёрдую походку, слезотечение, клонические судороги, дыхательный коллапс, слюнотечение, сужение зрачков, фасцикулярное дрожание мышц, снижение температуры тела.

Передозировка ингибиторов холинэстеразы может приводить к холинергическому кризу, проявляющемуся сильной тошнотой, рвотой, повышенным потоотделением, брадикардией, гипотонией, угнетением дыхания, коллапсом и судорогами. Возможно также нарастающее ослабление мышц, которое может приводить к смерти в случае паралича дыхательной мускулатуры.

Как и в каждом случае передозировки, необходимо проводить поддерживающее лечение. В качестве антидота при передозировке донепезила можно назначать антихолинергические третичные амины, такие как атропин. Рекомендуется постепенное внутривенное введение атропина сульфата до получения результата: начальная доза 1,0 мг до 2,0 мг внутривенно и очередные дозы в зависимости от клинической реакции. Наблюдалось атипичное изменение артериального давления крови и частоты работы сердца в случае приёма других холиномиметиков в сочетании с четвертичными антихолинергическими лекарственными средствами, такими, как гликопирролат. Возможность выведения донепезила и (или) его метаболитов с помощью диализа (гемодиализа, перитонеального диализа или гемофильтрации) не была исследована.

Меры предосторожности

Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт в диагностике и терапии слабоумия при болезни Альцгеймера. Диагноз должен быть поставлен в соответствии с утверждёнными рекомендациями (напр. Критерии распознавания слабоумия согласно DSM IV, ICD 10). Лечение донепезилом следует начинать только тогда, когда есть возможность регулярного контроля приёма лекарственного средства пациентом. Поддерживающее лечение следует проводить так долго, пока удерживается терапевтический эффект. Необходимо регулярно проводить оценку клинического эффекта донепезила. При прекращении терапевтического эффекта необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения. Нельзя предвидеть индивидуальную чувствительность пациента на терапию донепезилом. Применение Альцимеда у пациентов с тяжёлой формой слабоумия при болезни Альцгеймера, другими видами деменции и иных видов нарушения памяти (напр. снижение познавательных функций, связанное с возрастом) не было исследовано.

Анестезия. Донепезил, как ингибитор холинэстеразы, может усиливать расслабление мышц, вызванное производными сукцинилхолина во время анестезии.



Сердечно-сосудистые заболевания. Учитывая фармакологическое воздействие, ингибиторы холинэстеразы могут вызывать ваготоническое влияние на частоту работы сердца (напр. брадикардия). Вышеуказанное действие может быть особенно значимым у пациентов с синдромом слабости синусового узла и суправентрикулярными нарушениями проводимости, такими как синоатриальная блокада или атриовентрикулярная блокада.

Имеются сообщения об обмороках и судорогах. При обследовании пациентов следует учитывать возможность блокады сердца или длительной паузы синусового ритма.

Заболевания желудочно-кишечного тракта. Пациенты с повышенным риском развития язвенных болезней, например, с язвенной болезнью в анамнезе или принимающие одновременно нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС) должны наблюдаться по поводу развития симптомов язвенной болезни. Клинические исследования донепезила в сравнении с плацебо не показали повышения частоты заболеваемости язвенной болезнью или кровотечений желудочно-кишечного тракта.

Заболевания мочеполовой системы. Холиномиметики могут вызывать задержку мочеиспускания.

Неврологические заболевания. Судорожные припадки, которые могут быть вызваны приемом холиномиметиков, провоцирующие генерализованные судороги, хотя наличие судорожных припадков может быть также симптомом болезни Альцгеймера.

Холиномиметики могут усиливать или вызывать экстрапирамидные симптомы.

Существуют редкие сообщения о развитии злокачественного нейролептического синдрома, связанного с применением донепезила, особенно у пациентов, также получающих сопутствующую терапию антипсихотическими лекарственными средствами.

Злокачественный нейролептический синдром - потенциально опасное для жизни расстройство, которое характеризуется гипертермией (лихорадкой), мышечной ригидностью, расстройствами вегетативной нервной системы, измененным сознанием, повышенными уровнями сывороточной креатинин фосфокиназы. Дополнительные симптомы могут включать миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность.

Если у пациента развились признаки и симптомы злокачественного нейролептического синдрома или присутствует необъяснимая высокая температура без дополнительных клинических проявлений, лечение следует прекратить.

Заболевания лёгких. Учитывая холиномиметическое действие, необходимо соблюдать осторожность при назначении ингибиторов холинэстеразы пациентам с астмой или обструктивным заболеванием лёгких в анамнезе.

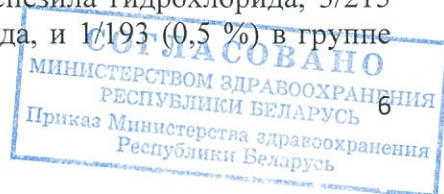
Не следует назначать донепезил одновременно с ингибиторами ацетилхолинэстеразы, агонистами или антагонистами холинергической системы.

Тяжёлая печёночная недостаточность. Отсутствуют данные, касающиеся применения лекарственного средства у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью.

Лекарственное средство не должно применяться у пациентов с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и симптомом нарушения всасывания глюкозы-галактозы.

Смертность, зарегистрированная в ходе клинических исследований сосудистой деменции
Были проведены три клинических испытания продолжительностью 6 месяцев с участием пациентов, соответствующих критериям NINDS-AIREN возможной или вероятной сосудистой деменции (СД). Критерии NINDS-AIREN разработаны для выявления пациентов, у которых деменция может быть связана только с сосудистыми причинами, и исключения пациентов с болезнью Альцгеймера.

В первом исследовании частота случаев смерти была 2/198 (1 %) в группе, получающей 5 мг донепезила гидрохлорида, 5/206 (2,4 %) в группе, получающей 10 мг донепезила гидрохлорида, и 7/199 (3,5 %) в группе плацебо. Во втором исследовании частота случаев смерти была 4/208 (1,9 %) в группе, получающей 5 мг донепезила гидрохлорида, 3/215 (1,4 %) в группе, получающей 10 мг донепезила гидрохлорида, и 1/193 (0,5 %) в группе



плацебо. В третьем исследовании частота случаев смерти была 11/648 (1,7 %) в группе, получающей 5 мг донепезила гидрохлорида, и 0/326 (0 %) в группе плацебо.

Частота случаев смерти во всех группах, получающих донепезила гидрохлорид, в трех исследованиях СД (1,7 %) была численно выше, чем в группе плацебо (1,1 %), однако это различие не было статистически достоверным. Большинство случаев смерти пациентов, принимающих донепезила гидрохлорид или плацебо, наступала в результате различных сосудистых нарушений, которые являются ожидаемыми в данной популяции пожилых лиц с сопутствующими поражениями сосудов. Анализ всех серьезных несмертельных и смертельных сосудистых нарушений не выявил различия в частоте их появления в группах, получающих донепезила гидрохлорид и плацебо.

В объединенных материалах исследований болезни Альцгеймера (n=4146), а также тех же исследований болезни Альцгеймера с добавлением исследований сосудистой деменции (общее число пациентов 6888) показатели смертности в группах плацебо численно превосходят такие же показатели в группах, получавших донепезила гидрохлорид.

Применение во время беременности и в период лактации

Беременность

Отсутствуют достаточные данные о применении донепезила у беременных женщин. Исследования у животных не выявили тератогенного эффекта, однако была установлена перинатальная токсичность. Потенциальный риск для человека не известен. Поэтому не следует применять Альцимед во время беременности, за исключением случаев, когда это явно необходимо.

Лактация

У крыс донепезил выделяется с молоком. Отсутствуют данные, касающиеся выделения донепезила гидрохлорида с женским молоком, не проводились исследования с участием кормящих женщин. Женщины, принимающие донепезил, не должны кормить грудью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Донепезил может вызывать ощущение усталости и головокружения, а также мышечные судороги, особенно в начале лечения и после увеличения дозы.

Лечащий врач должен систематически оценивать способность к вождению автотранспорта, управлению механизмами у пациентов с болезнью Альцгеймера, получающих донепезил.

Необходимо помнить, что нарушение психофизических способностей может быть вызвано болезнью Альцгеймера.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Донепезила гидрохлорид и его метаболиты не влияют на метаболизм варфарина, теофиллина, циметидина и дигоксина у людей.

Кетоконазол и хинидин (ингибиторы CYP3A4 и 2D6) тормозят метаболизм донепезила. Также влияют и иные ингибиторы CYP3A4 (итраконазол и эритромицин) и ингибиторы CYP2D6 (напр. флуоксетин). Кетоконазол может приводить к увеличению концентрации донепезила в крови на 30%.

Индукторы ферментов, такие как рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкоголь, могут вызвать снижение концентрации донепезила.

В связи с непрогнозируемым влиянием на выраженность индукции или ингибирования ферментов, рекомендуется избегать одновременного назначения донепезила с вышеуказанными веществами.

Одновременный приём с сукцинилхолином, другими миорелаксантами, холинергическими агонистами или бета-адренолитиками может вызвать синергизм.



Условия хранения и срок годности

Хранить в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Упаковка

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Информация о производителе

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма», 223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by, <http://www.rebpharma.by>.

