

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алзамед 5 mg филмирани таблетки
Alzamed 5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg донепезилов хидрохлорид (donepezil hydrochloride), еквивалентен на 4,56 mg донепезил (donepezil).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 97,05 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Алзамед 5 mg са жълти на цвят, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

АЛЗАМЕД таблетки са показани за симптоматично лечение на леки до средно тежки форми на деменция при болестта на Алцхаймер.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и пациенти в старческа възраст

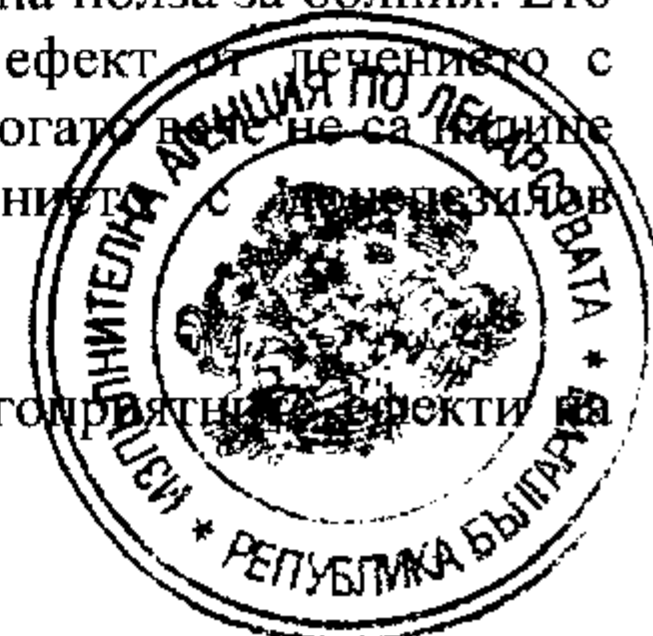
Лечението започва с доза от 5 mg/ден (еднократно дневно дозиране). АЛЗАМЕД трябва да се приема перорално вечер преди лягане. Дозата от 5 mg/ден трябва да се прилага най-малко 1 месец преди да може да се направи най-ранна оценка за повлияването от лечението и за да се достигнат равновесни концентрации на донепезилов хидрохлорид. След като се направи клинична оценка на едномесечно лечение с доза 5 mg/ден, дозата на АЛЗАМЕД може да се повиши до 10 mg/ден (еднократно дневно дозиране). Максималната препоръчвана дневна доза е 10 mg. Приложението на дози над 10 mg/ден не е изследвано в клинични проучвания.

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 донепезилов хидрохлорид трябва да започне само в случай, че е осигурен болногледач, който редовно да следи приема на лекарствата от пациента.

Поддържащото лечение може да продължи дотогава, докато има терапевтична полза за болния. Ето защо е необходимо да се прави периодична преоценка на клиничния ефект от лечението с донепезилов хидрохлорид. Трябва да се обмисли прекъсване на терапията, когато вече не са наблюдавани данни за терапевтичен ефект. Индивидуалното повлияване от лечението с донепезилов хидрохлорид не може да бъде прогнозирано.

При прекъсване на лечението се наблюдава постепенно изчезване на благоприятни ефекти на донепезил.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180070
Разрешение №	639 JV 20-11-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



Пациенти с бъбречни и чернодробни нарушения

Подобна схема на дозиране може да бъде следвана и при пациенти с бъбречни нарушения, тъй като клирънсът на донепезиловия хидрохлорид не се повлиява от тези състояния.

Поради възможно преекспониране при леки до умерени чернодробни нарушения (вж. точка 5.2), повишаването на дозата трябва да бъде извършено в съответствие с индивидуалната поносимост. Няма данни за приложение при пациенти с тежко чернодробно нарушение.

Педиатрична популация

Не се препоръчва приложението на АЛЗАМЕД при деца и юноши под 18 години.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, пиперидинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не е проучвана употребата на донепезилов хидрохлорид при пациенти с тежка деменция при болестта на Алцхаймер, други типове деменция или други типове нарушения на паметта (напр. възрастово нарушаване на когнитивните функции).

Анестезия:

Като холинестеразен инхибитор е вероятно донепезилов хидрохлорид 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 АЛЗАМЕД, трябва да се мониторира за симптоми. Клиничните проучвания с донепезилов хидрохлорид обаче не показват повишаване на честотата на пептичната язвена болест, нито на кървенето от стомашно-чревния тракт в сравнение с плацебо.

Урогенитални нарушения:

Въпреки че не е наблюдавано при клинични проучвания с донепезилов хидрохлорид, 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 донепезилов хидрохлорид едновременно с други инхибитори на ацетилхолинестеразата, агонисти или антагонисти на холинергичната система трябва да се избягва.

Тежки чернодробни нарушения:

Няма данни за приложение при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Помощни вещества:

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Смъртност в клиничните изпитвания за съдова деменция:

Проведени са 3 клинични изпитвания с продължителност 6 месеца проучващи индивиди, които отговарят на NINDS-AIREN критериите за възможна или вероятна съдова деменция (СД). NINDS-AIREN критериите са предназначени за определяне на пациентите, при които деменцията изглежда се дължи само на съдови причини и да се изключат пациенти с болестта на Алцхаймер. В първото проучване, процентът на смъртност е бил 2/198 (1,0%) на донепезилов хидрохлорид 5 mg, 5/206 (2,4%) на донепезилов хидрохлорид 10 mg и 7/199 (3,5%) на плацебо.

Във второто проучване, процентът на смъртност е бил 4/208 (1,9%) на донепезилов хидрохлорид 5 mg, 3/215 (1,4%) на донепезилов хидрохлорид 10 mg и 1/193 (0,5%) на плацебо.

В третото проучване, процентът на смъртност е бил 11/648 (1,7%) на донепезилов хидрохлорид 5 mg и 0/326 (0%) на плацебо.

Процентът на смъртност в трите проучвания за СД, обединени в групата на донепезилов хидрохлорид (1,7%), е бил числено по-висок от този в групата на плацебо (1,1 %), тази разлика обаче не е била статистически значима. Болшинството от смъртните случаи при пациентите, приемащи донепезилов хидрохлорид или плацебо, изглежда е резултат от различни съдово обусловени причини, които биха могли да се очакват в тази популация на лица в старческа възраст с подлежащо съдово заболяване. Анализ на всички сериозни нефатални и фатални съдови събития не е показал разлика в честотата на поява в групата на донепезилов хидрохлорид в сравнение с плацебо.

В обобщени проучвания за болестта на Алцхаймер (n=4146) и при обединяване на тези проучвания за болестта на Алцхаймер с други проучвания за деменция, включително проучвания за съдова деменция (общо n=6888), процентът на смъртност в групите на плацебо числено е надвишавал този в групите на донепезилов хидрохлорид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Донепезилов хидрохлорид и/или някои от неговите метаболити не инхибират метаболизма на теофилин, варфарин, циметидин или дигоксин при хора. Метаболизмът на донепезилов хидрохлорид не се влияе от едновременно приложение на дигоксин или циметидин.

При проучвания *in vitro* е установено, че изоензимите 3A4 и в по-малка степен 2D6 на цитохром P450 участват в метаболизма на донепезил. Проучвания на лекарствени взаимодействия, проведени *in vitro*, са показали, че кетоназол и квинидин, инхибитори респективно на CYP3A4 и 2D6, инхибират метаболизма на донепезил. Следователно тези и други CYP3A4 инхибитори като итраконазол и еритромицин и инхибитори на CYP2D6 като флуоксетин могат да инхибират метаболизма на донепезил. В проучвания при здрави доброволци кетоназол повишава средните концентрации на донепезил с около 30%.

Ензимни индуктори като рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкохол могат да намалят концентрациите на донепезил. Тъй като степента на инхибиране или индуциране е неизвестна, тези лекарствени комбинации трябва да се използват внимателно.

Донепезиловия хидрохлорид може да взаимодейства с антихолинергични лекарства. Съществува потенциал за синергична активност при едновременно приложение с лекарства като



сукцинилхолин, други нервно-мускулни блокери или холинергични агонисти или бета-блокери, които имат ефект върху сърдечната проводимост.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на донепезилов хидрохлорид при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни не показват тератогенен ефект, но показват пери и постнатална токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Алзамед не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Донепезил се екскретира с млякото при плъхове. Не е известно дали донепезиловия хидрохлорид се екскретира с човешката кърма и липсват изследвания при кърмачки. Следователно жени, приемащи донепезилов хидрохлорид, не трябва да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Донепезил повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Деменцията може да наруши способността за шофиране или за работа с машини. Освен това донепезил може да предизвика умора, световъртеж и мускулни крампи, преди всичко в началото на лечението или при повишаване на дозата. Способността на пациентите, приемащи донепезил, 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 изброени по-долу по системо-органна класификация и по честота. По честота те се определят, 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).

Системо-органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации		Настинка		
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия		
Психични нарушения		Халюцинации** Възбуда** Агресивно поведение** Анормални сънища и кошмари**		



Нарушения на нервната система		Синкоп* Замаяност Безсъние	Припадъци*	Екстрапирамидни симптоми
Сърдечни нарушения			Брадикардия	Синоатриален блок Атриовентрикуларен блок
Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене	Повръщане Абдоминални смущения	Стомашно-чревен кръвоизлив Стомашна и дуоденална язва	
Хепатобилиарни нарушения				Чернодробни увреждания, 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 отчита възможността от възникване на сърдечен блок и дълги синусови паузи (виж т. 4.4).



****Честотата на случаите с халюцинации, анормални сънища, кошмари, ажитация 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 Алзамед.**

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София България
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Определената средна летална доза на донепезилов хидрохлорид 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 от 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 Алзамед могат да бъдат използвани терциерни антихолинергици като атропин. Препоръчва се титриране на атропин сулфат интравенозно до постигане на необходимия ефект: начална доза от 1,0 до 2,0 mg I.V. с последващо дозиране според клиничното повлияване. При едновременно приложение на холиномиметици с кватернерни антихолинергици като гликопиролат е наблюдавано атипично повлияване на кръвното налягане и сърдечната честота. Не е известно дали донепезил хидрохлорид и/или неговите метаболити могат да се отстранят чрез диализа (хемодиализа, перитонеална диализа или хемофилтрация).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства против деменция, антихолинестерази; АТС код N06DA02

Механизъм на действие

Донепезиловия хидрохлорид е специфичен и обратим инхибитор на ацетилхолинестеразата, преобладаващата холинестераза в мозъчната тъкан. Донепезилов хидрохлорид е 1000 пъти по-мощен инхибитор на този ензим, отколкото на бутирилхолинестеразата, който е разпространен преди всичко извън централната нервна система.



Клинична ефикасност и безопасност

Деменция на Алцхаймер

При пациенти с деменция на Алцхаймер, включени в клинични проучвания, приложението на донепезилов хидрохлорид 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 донепезиловия хидрохлорид корелира с промените в ADAS-cog, чувствителна скала, с която се проучват определени аспекти от когнитивните функции. Не е проучен потенциалът на донепезиловия хидрохлорид да променя протичането на подлежаща невропатология. Ето защо не може да се счита, че донепезил има някакъв ефект върху развитието на заболяването.

Ефикасността на лечението с донепезилов хидрохлорид 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-месечно клинично проучване е направен анализ в края на терапията с донепезил, като са използвани три критерия за ефикасност: ADAS-Cog (мярка за когнитивното представяне), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (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 група	10%	10%
Група донепезилов хидрохлорид 5-mg	18%*	18%*
Група донепезилов хидрохлорид 10-mg	21%*	22%**

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

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



5.2 Фармакокинетични свойства

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 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

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

Биотрансформация / Елиминиране

Донепезил хидрохлорид се елиминира както чрез отделителната система в непроменен вид, така и чрез метаболизиране от системата на цитохром P450 до многобройни метаболити, не всички от които са идентифицирани. След приложение на еднократна доза донепезилов хидрохлорид 5 mg, маркиран с ^{14}C , плазмената радиоактивност, изразена като процент от приложената доза, е била представена преди всичко като непроменен донепезилов хидрохлорид (30%), 6-О-дезметил донепезил (11% - единственият метаболит, който проявява активност, подобна на тази на донепезил хидрохлорид), донепезил-цис-N-оксид (9%), 5-О-дезметил донепезил (7%) и глюкорунирания конюгат на 5-О-дезметил донепезил (3%). Приблизително 57% от цялото количество радиоактивен маркер е установено в урината (17% като непроменен донепезил) 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 ентерохепатална рециркулация на донепезил хидрохлорид и/или някой от неговите метаболити.

Плазмените концентрации на донепезиловия хидрохлорид намаляват с полуживот от приблизително 70 часа.

Полът, расата и тютюнопушенето нямат клинично значим ефект върху плазмените концентрации на донепезиловия хидрохлорид. Фармакокинетиката на донепезил не е проучвана формално при здрави доброволци в старческа възраст или при пациенти с Алцхаймер или съдова деменция. 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 донепезил, повишение на средната AUC с 48% и повишение на средната C_{max} с 39% (вж. точка 4.2).

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. точка 4.9).



Донепезил хидрохлорид 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.

Донепезил хидрохлорид 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. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката: Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Хидроксипропил целулоза
Царевично нишесте
Магнезиев стеарат

Филмово покритие: Опадри жълто 02F22025
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 6000
Жълт железен оксид (E172)
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алзамед 5 mg филмирани таблетки са опаковани в Alu-PVC/PVDC блистери. Размер на опаковката: 14 или 28 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ВОРЛД МЕДИСИНЕ ЕВРОПА ЕООД
бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3
1700 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20180070

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 март 2018 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2023

