

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЛЗЕПІЛ

(ALZEPIL[®])

Склад:

діюча речовина: донепезил;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить донепезилу гідрохлориду 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 400.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті оболонкою, по 5 мг: білі або майже білі, круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, без або майже без запаху, з гравіруванням з одного боку стилізованої літери Е, а під нею номер 381;

таблетки, вкриті оболонкою, по 10 мг: білі або майже білі, круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, без або майже без запаху, з гравіруванням з одного боку стилізованої літери Е, а під нею номер 382.

Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовуються при деменції. Інгібітори холінестерази. Код АТХ N06D A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Селективний та оборотний інгібітор ацетилхолінестерази, що є основним типом холінестерази у головному мозку. Інгібуючи холінестеразу в головному мозку, донепезил блокує розпад ацетилхоліну, що здійснює передачу нервового збудження у центральну нервову систему. Донепезил інгібує ацетилхолінестеразу більш ніж у 1000 разів сильніше, ніж бутирилхолінестеразу, що міститься у структурах, розміщених здебільшого поза центральною нервовою системою.

Після одноразового прийому донепезилу в дозах 5 мг або 10 мг ступінь пригнічення активності

ацетилхолінестерази оцінюються у мембранах еритроцитів і становить 63,6 % та 77,3 % відповідно.

Інгібування ацетилхолінестерази в еритроцитах під дією донепезилу корелює зі змінами шкали ADAS-cog (шкала оцінки когнітивних функцій при хворобі Альцгеймера).

Фармакокінетика.

Максимальна концентрація ($C_{\max}$) у плазмі крові досягається приблизно через 3–4 години після прийому препарату. Концентрації у плазмі крові і площа під фармакокінетичною кривою (AUC) підвищуються пропорційно до дози. Період напіввиведення становить близько 70 годин, тому повторне застосування препарату 1 раз на добу поступово призводить до рівноважного стану, що досягається протягом 3 тижнів від початку терапії.

У рівноважному стані концентрація донепезилу гідрохлориду в плазмі крові і відповідна фармакодинамічна активність незначною мірою змінюються протягом дня. Їжа не впливає на всмоктування донепезилу гідрохлориду.

Донепезил зв'язується з білками плазми крові приблизно на 95 %. Розподіл донепезилу у різних тканинах вивчений недостатньо. Теоретично донепезил та його метаболіти можуть зберігатися в організмі до 10 діб.

Метаболізм/виведення. Донепезилу гідрохлорид виводиться із сечею в незміненому вигляді і зазнає біотрансформації системою цитохром Р450 з утворенням численних метаболітів; деякі з них не встановлені.

Після одноразового введення 5 мг донепезилу гідрохлориду, міченого ^{14}C , частка незміненого донепезилу гідрохлориду в плазмі крові становить 30 % введеної дози, 6-О-десметилдонепезилу – 11 % (єдиний метаболіт, що має схожу активність з донепезилу гідрохлоридом), донепезил-цис-N-оксиду – 9 %, 5-О-десметилдонепезилу – 7 % і глюкуронового кон'югату 5-О-десметилдонепезилу – 3 %. Приблизно 57 % введеної радіоактивної дози виявлено в сечі (17 % у вигляді незміненого донепезилу) і 14,5 % – у калі; це свідчить про те, що первинними шляхами виведення препарату є біотрансформація та екскреція із сечею. Відомостей про можливість ентерониркової рециркуляції донепезилу гідрохлориду та/або будь-якого його метаболіту немає. Зниження концентрації донепезилу гідрохлориду в плазмі крові відбувається з періодом напіввиведення приблизно 70 годин. Середні рівні донепезилу в плазмі крові хворих відповідають таким у здорових молодих добровольців. Порушення функції печінки легкого і середнього ступеня, а також порушення функції нирок не впливають суттєво на кліренс донепезилу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування хвороби Альцгеймера з легким або середнім ступенем тяжкості.

Протипоказання.

Гіперчутливість до донепезилу гідрохлориду, похідних піперидину або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Донепезилу гідрохлорид та/або його метаболіти не інгібують метаболізм теофіліну, варфарину, циметидину або дигоксину у людей. Метаболізм донепезилу гідрохлориду не зазнає змін при одночасному застосуванні дигоксину чи циметидину. Дослідження *in vitro* показали, що метаболізм донепезилу здійснюється за участю ізоферменту 3A4 цитохрому P450 і меншою мірою – 2D6. Дослідження лікарської взаємодії *in vitro* показали, що кетоконазол та хінідин (інгібітори CYP3A4 та 2D6 відповідно) інгібують метаболізм донепезилу. Таким чином, ці та інші інгібітори CYP3A4, такі як ітраконазол та еритроміцин, а також інгібітори CYP2D6, такі як флуоксетин, можуть інгібувати метаболізм донепезилу. В ході дослідження за участю здорових добровольців кетоконазол підвищував середню концентрацію донепезилу приблизно на 30 %. Індуктори ферментів, такі як рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін та алкоголь, можуть зменшувати концентрацію донепезилу. Оскільки величина інгібуючого чи індукуючого ефекту невідома, такі комбінації лікарських засобів потрібно застосовувати з обережністю. Донепезилу гідрохлориду властивий потенціал лікарської взаємодії з препаратами, що чинять антихолінергічну дію. Також існує можливість взаємного посилення дії при одночасному застосуванні з донепезилом таких лікарських засобів, як сукцинілхолін, інші нервово-м'язові блокатори, холінергічні агоністи чи бета-блокатори, здатні впливати на серцеву провідність.

При одночасному застосуванні з донепезилом інших холіноміметиків і четвертинних антихолінергічних препаратів, таких як глікопіролат, були описані випадки атипових змін артеріального тиску і частоти серцевих скорочень.

Повідомлялося про випадки подовження інтервалу QTc та *torsade de pointes* при застосуванні донепезилу. Рекомендується бути обережним при застосуванні донепезилу одночасно з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QTc, може бути потрібним клінічний моніторинг (ЕКГ). Нижче наведено приклади таких засобів:

- антиаритмічні засоби IA класу (наприклад, хінідин);
- антиаритмічні засоби III класу (наприклад, аміодарон, соталол);
- деякі антидепресанти (наприклад, циталопрам, есциталопрам, амітриптилін);
- інші антипсихотичні засоби (наприклад, похідні фенотіазину, сертиндол, пімозид, зипразидон);
- деякі антибіотики (наприклад, кларитроміцин, еритроміцин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Особливості застосування.

Лікування слід розпочинати та продовжувати під контролем лікаря, який має досвід діагностики хвороби Альцгеймера і лікування таких пацієнтів. Захворювання необхідно діагностувати відповідно до загальноприйнятих рекомендацій (наприклад, DSM, IV, ICD 10 – Міжнародна класифікація хвороб, 10-й випуск). Терапію донепезилом можна розпочинати тільки в тому випадку, якщо є людина, яка доглядає за хворим і буде постійно контролювати прийом таблеток пацієнтом. Підтримуючу терапію необхідно продовжувати, поки у пацієнта зберігається терапевтичний ефект. У зв'язку з цим слід регулярно оцінювати клінічний ефект

донепезилу. Якщо терапевтичний ефект не спостерігається, слід розглянути можливість припинення застосування препарату. Індивідуальну відповідь на донепезил передбачити неможливо. Ефективність донепезилу у хворих на тяжку деменцію Альцгеймера, з іншими типами деменції та іншими типами порушення пам'яті (наприклад, вікове зниження когнітивної функції) не вивчалися.

Анестезія

Як інгібітор холінергази Алзепіл здатний посилити сукцинілхолінову міорелаксацію під час наркозу.

Серцево-судинні порушення

Завдяки фармакологічній дії інгібітори холінергази можуть виявляти ваготонічні ефекти на частоту серцевих скорочень (наприклад, спричиняти брадикардію). Можливість подібних порушень має особливе значення у хворих із синдромом слабкості синусового вузла або іншими порушеннями надшлуночкової провідності серця (наприклад, при синоатріальній або атріовентрикулярній блокаді).

Повідомлялося про запаморочення та судомні напади. При обстеженні таких пацієнтів слід враховувати можливість появи серцевої блокади або довгих пауз у синусовому ритмі.

У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки подовження інтервалу QTc та *torsade de pointes* (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

З обережністю рекомендується застосовувати пацієнтам, у яких раніше спостерігалось подовження інтервалу QTc чи у сімейному анамнезі є подовження інтервалу QTc, пацієнтам, які застосовують препарати, що впливають на інтервал QTc, пацієнтам із захворюваннями серця (наприклад, некомпенсована серцева недостатність, нещодавній інфаркт міокарда, брадіаритмія) або з електролітними порушеннями (гіпокаліємія, гіпомagneмія). Може бути потрібним клінічний моніторинг (ЕКГ).

Шлунково-кишкові порушення

Необхідно пильно спостерігати за хворими, в яких є ризик розвитку виразки, наприклад, за пацієнтами з виразковою хворобою в анамнезі або хворими, які одержують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Однак у клінічних дослідженнях донепезилу порівняно з плацебо не було виявлено збільшення частоти утворення пептичних виразок або шлунково-кишкових кровотеч.

Захворювання органів сечостатевої системи

Холіноміметики можуть спричинити порушення відтоку сечі із сечового міхура, хоча цей ефект не зустрічався в клінічних дослідженнях донепезилу.

Неврологічні стани

Вважають, що холіноміметики деякою мірою можуть спричиняти генералізовані судоми. Однак

судомна активність може бути також проявом хвороби Альцгеймера. Холіномієтики можуть посилити або спричинити екстрапірамідні симптоми.

Порушення функції легенів

Інгібітори холінестерази слід призначати з обережністю хворим на астму або з обструктивними захворюваннями легенів в анамнезі.

Слід уникати одночасного застосування Алзепілу з іншими інгібіторами ацетилхолінестерази, агоністами або антагоністами холінергічної системи.

Тяжка печінкова недостатність

Дані щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю відсутні.

Летальність у клінічних дослідженнях із судинною деменцією

З участю пацієнтів, які відповідають критеріям NINDS-AIREN для вірогідної або можливої судинної деменції, було проведено 3 клінічних дослідження тривалістю по 6 місяців. Критерії NINDS-AIREN були розроблені для виявлення пацієнтів, у яких деменція може бути спричинена винятково судинними причинами, і для виключення пацієнтів з хворобою Альцгеймера. У першому дослідженні частота летальних випадків становила 2/198 (1 %) при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 5 мг, 5/206 (2,4 %) при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 10 мг і 7/199 (3,5 %) при застосуванні плацебо. У другому дослідженні частота летальних випадків становила 4/208 (1,9 %) при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 5 мг, 3/215 (1,4 %) при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 10 мг і 1/193 (0,5 %) при застосуванні плацебо. У третьому дослідженні частота летальних випадків становила 11/648 (1,7 %) при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 5 мг і 0/326 (0 %) при застосуванні плацебо. В усіх трьох дослідженнях при судинній деменції частота летальних випадків в об'єднаній групі застосування донепезилу гідрохлориду (1,7 %) у кількісному відношенні була вищою, ніж у групі застосування плацебо (1,1 %), проте ця різниця не була статистично достовірною. Більшість летальних випадків у пацієнтів, які приймали або донепезилу гідрохлорид, або плацебо, була спричинена різними судинними причинами, яких можна очікувати у людей літнього віку з існуючим судинним захворюванням. При аналізі всіх серйозних нелетальних і летальних судинних явищ не відзначалась різниця у частоті цих явищ між групами застосування донепезилу гідрохлориду та плацебо.

В усіх дослідженнях при хворобі Альцгеймера ($n = 4146$), а також при об'єднанні цих досліджень при хворобі Альцгеймера з іншими дослідженнями при деменції, включаючи дослідження при судинній деменції (загалом $n = 6888$) частота летальних випадків у групах застосування плацебо у кількісному відношенні перевищувала частоту у групах застосування донепезилу гідрохлориду.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС)

ЗНС – потенційно небезпечний для життя стан, що характеризується гіпертермією, м'язовою ригідністю, розладами вегетативної нервової системи, порушенням свідомості та підвищенням рівнів сироваткової креатинфосфокінази, який, як повідомлялося, виникає дуже рідко у зв'язку із застосуванням донепезилу, особливо у пацієнтів, які паралельно отримують нейролептики. Додаткові ознаки можуть включати міоглобінурію (рабдоміоліз) і гостру ниркову недостатність. Якщо у пацієнта розвинулись ознаки та симптоми, які вказують на ЗНС або стани з незрозумілою високою температурою без додаткових клінічних проявів ЗНС, лікування повинно бути припинено.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Достовірні дані щодо застосування донепезилу вагітним жінкам відсутні.

Донепезил не слід застосовувати у період вагітності.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає донепезилу гідрохлорид у грудне молоко у людини; дослідження у жінок, які годують груддю, не проводили. Отже, жінкам, які застосовують донепезил, слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Донепезил чинить мінімальний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Деменція альцгеймерівського типу може зумовлювати погіршення здатності керувати автотранспортом чи працювати з механізмами. Крім того, донепезил може спричиняти підвищену стомлюваність, запаморочення і судоми м'язів, в основному на початку лікування або при збільшенні дози. Здатність пацієнтів, які приймають донепезил, керувати автотранспортом або складними механізмами повинна оцінюватися лікарем у встановленому порядку.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі пацієнти та пацієнти літнього віку.

Лікування починати з дози 5 мг/добу (прийом 1 раз на добу). Алзепіл слід приймати перорально, ввечері, безпосередньо перед сном. У разі порушень сну, включно з незвичайними сновидіннями, кошмарами або безсонням (див. розділ «Побічні реакції»), слід розглянути можливість прийому лікарського засобу Алзепіл вранці. Дози 5 мг/добу слід дотримуватись протягом щонайменше одного місяця, щоб забезпечити якомога більш ранню клінічну відповідь на лікування за результатами оцінки та досягти рівноважної концентрації донепезилу гідрохлориду. Після клінічної оцінки лікування препаратом у дозі 5 мг/добу протягом 1 місяця дозу донепезилу можна збільшити до 10 мг/добу (прийом 1 раз на добу).

Максимальна рекомендована добова доза становить 10 мг. Дози, що перевищують 10 мг/добу, в клінічних дослідженнях не вивчали.

Лікування слід розпочинати і продовжувати під контролем лікаря, який має досвід діагностики деменції Альцгеймерівського типу і лікування таких пацієнтів. Захворювання необхідно діагностувати відповідно до загальноприйнятих рекомендацій (наприклад, DSM IV або ICD 10 – Міжнародна класифікація хвороб, 10-й випуск).

Терапію донепезилом можна розпочинати тільки у тому випадку, коли є особа, яка доглядає за

хворим і буде постійно контролювати прийом таблеток пацієнтом.

Підтримуюче лікування можна продовжувати, поки пацієнт отримує терапевтичну користь. Таким чином, клінічну користь донепезилу слід регулярно оцінювати. Якщо доказів терапевтичного ефекту більше не спостерігається, необхідно розглянути питання щодо відміни препарату. Індивідуальну відповідь на донепезил прогнозувати неможливо.

При відміні лікування спостерігається поступове зменшення сприятливого ефекту донепезилу.

Порушення функції нирок та печінки

Для пацієнтів з порушеною функцією нирок можна дотримуватись тієї ж схеми дозування, оскільки кліренс донепезилу гідрохлориду не зазнає змін при цьому стані.

Через можливе зростання експозиції при легкій чи помірній печінковій недостатності збільшення дози слід проводити залежно від індивідуальної переносимості препарату. Дані щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю відсутні.

Діти. Алзепіл не рекомендується застосовувати дітям віком до 18 років, оскільки безпеку застосування препарату дітям не вивчали.

Передозування.

Передозування інгібіторів холінергетичної системи може призвести до холінергічного кризу, що характеризується сильною нудотою, блюванням, слинотечею, підвищеною пітливістю, брадикардією, артеріальною гіпотензією, пригніченням дихання, колапсом і судомами. Можлива наростаюча м'язова слабкість, що може призвести до літального наслідку у випадку ураження дихальних м'язів.

Як і при будь-якому передозуванні, слід застосувати загальні підтримуючі заходи. Як антидот при передозуванні донепезилу можна використати третинні антихолінергічні засоби, такі як атропін. Рекомендується внутрішньовенне введення атропіну сульфату з титруванням до досягнення ефекту: початкова доза – від 1 до 2 мг внутрішньовенно з наступним дозуванням залежно від клінічної відповіді. Повідомлялось про атипові реакції з боку артеріального тиску та частоти серцевих скорочень при застосуванні інших холіноміметиків одночасно з четвертинними антихолінергічними препаратами, такими як глікопіролат. Невідомо, чи можуть донепезилу гідрохлорид та/або його метаболіти виводитись за допомогою діалізу (гемодіалізу, перитонеального діалізу або гемофільтрації).

Побічні реакції.

Найчастішими побічними ефектами є діарея, м'язові спазми, підвищена втомлюваність, нудота, блювання та безсоння.

У осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компоненту препарату, можливі реакції гіперчутливості.

Побічні реакції, зареєстровані з частотою, яка перевищувала рівень поодиноких випадків, зазначено нижче за системами органів та за частотою. Частоту визначено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$) та частота невідома (неможливо оцінити на основі доступних даних).

Системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
Інфекції та інвазії		Застуда				
Метаболічні та аліментарні розлади		Анорексія				
З боку психіки		Галюцинації**, збудження**, агресивна поведінка**, нічні кошмари**				Підвищення лібідо, гіпер-сексуальність
З боку нервової системи		Синкопе*, запаморочення, безсоння	Епілептичні напади, судоми*	Екстрапіра-мідні симптоми	Злоякісний нейролептичний синдром	Плеврото-тонус (синдром Піза)
З боку серцево-судинної системи			Брадикардія	Сино-атріальна блокада, атріовентри-кулярна блокада	Поліморфна шлуночкова тахікардія, включаючи <i>torsade de pointes</i> , подовження інтервалу QT на ЕКГ	
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, діарея	Блювання, диспепсія, дискомфорт у животі	Шлунково-кишкова кровотеча, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки (ризик утворення зростає при сумісному прийомі з нестероїдними протизапальними препаратами)			
З боку печінки та жовчовивідних шляхів				Печінкова дисфункція, в тому числі гепатит***		
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання, свербіж				
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		М'язові судоми			Рабдо-міоліз****	
З боку нирок та сечовивідних шляхів		Нетримання сечі				
Загальні розлади та реакції у місці введення препарату	Головний біль	Підвищена втомлюваність, біль				
Відхилення від норми, виявлені в результаті обстеження			Невелике підвищення сироваткової концентрації м'язової креатинін-фосфокінази			
Травми, отруєння та процедурні ускладнення		Травматизм, падіння				

*При обстеженні пацієнтів з приводу синкопе чи судом слід розглянути можливість серцевої блокади або тривалих синусових пауз (див. розділ «Особливості застосування»).

**Повідомлення про галюцинації, збудження та агресивну поведінку, що минали після зменшення дози або відміни препарату.

***У випадках печінкової дисфункції, яка не пояснюється очевидними причинами, слід розглянути можливість припинення лікування донепезилом.

****Про рабдоміоліз повідомляли незалежно від злоякісного нейролептичного синдрому та тісного тимчасового зв'язку з початком лікування донепезилом та підвищенням дози.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток, вкритих оболонкою, у блістері; по 2 або 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина.