

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**ИНСТРУКЦИЯ**  
**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**  
**АЛЗЕПИЛ®**

**Регистрационный номер:** \_\_\_\_\_

**Торговое наименование препарата:** АЛЗЕПИЛ®

**Международное непатентованное наименование:** донепезил

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой

**Состав на 1 таблетку.**

Действующее вещество: донепезила гидрохлорид 5,00/10,00 мг, в форме донепезила гидрохлорида моногидрата 5,21/10,42 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 96,00/192,00 мг, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (L-НРС В1) 24,00/48,00 мг, магния стеарат 1,00/2,00 мг, пленочная оболочка Опадрай Y-1-7000 белый (гипромеллоза 1,875 мг (62,50 %)/ 3,750 мг (62,50 %), титана диоксид 0,9375 мг (31,25 %)/ 1,875 мг (31,25 %), макрогол 400 0,1875 мг (6,25 %)/0,375 мг (6,25 %) 3,00/6,00 мг.

**Описание:**

Таблетки 5 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой “Е 381” на одной стороне, без запаха или почти без запаха.

Таблетки 10 мг: белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой “Е 382” на одной стороне, без запаха или почти без запаха.

**Фармакотерапевтическая группа:** препараты для лечения деменции, холинэстеразы ингибитор

**Код АТХ:** N06DA02

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### ***Фармакодинамика***

#### Механизм действия и фармакодинамический эффект

Донепезил – селективный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, которая является основным преобладающим типом холинэстеразы в головном мозге. *In vitro* донепезил ингибирует этот фермент более чем в 1000 раз сильнее, чем бутирилхолинэстеразу - фермент, который находится в основном вне центральной нервной системы.

Однократный прием 5 мг или 10 мг в равновесном состоянии сопровождается угнетением активности холинэстеразы (оценивается на модели мембран эритроцитов) на 63.6 и 77.3% соответственно. Способность донепезила гидрохлорида угнетать активность холинэстеразы эритроцитов коррелирует с изменениями результатов по шкале ADAS-cog, которая является чувствительным инструментом для оценки изменений когнитивной функции. Способность донепезила гидрохлорида изменять течение сопутствующих неврологических изменений не исследована. Таким образом, нельзя считать, что донепезил влияет на прогрессирование заболевания.

Эффективность донепезила была исследована в четырех плацебо-контролируемых испытаниях, двух шестимесячных и двух одногодичных.

В шестимесячном клиническом испытании анализ был выполнен с применением трех критериев эффективности после завершения введения донепезила. Применяли шкалу ADAS-Cog (показатель когнитивной функции); шкалу впечатлений клинициста об изменениях на основе интервью и данных, полученных от лиц, ухаживающих за пациентом (показатель общего уровня функции); подшкалу ежедневной активности клинической шкалы оценки деменции (показатель способности пациента участвовать в жизни общества, выполнять домашние дела, любимые дела, обслуживать себя).

Пациенты, достигшие указанных ниже критериев, считались ответившими на лечение.

Ответ = улучшение по шкале ADAS-Cog не менее чем на 4 пункта, отсутствие ухудшения по шкале CIBIC, отсутствие ухудшения по подшкале ежедневной активности клинической шкалы оценки деменции.

	% Ответа	
	Пациенты, которым было назначено лечение («ITT - <i>Intent to treat</i> »), n=365	Популяция, анализ которой был возможен, n=352
Группа плацебо	10 %	10 %
Группа, получающая донепезил HCl 5 мг	18 % *	18 % *
Группа, получающая донепезил HCl 10 мг	21 % *	22 % **

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$

Донепезила гидрохлорид вызывал дозозависимое, статистически достоверное повышение процента пациентов, которые были признаны отвечающими на лечение.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

Максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) донепезила в плазме крови после перорального приема достигается примерно через 3-4 ч. Концентрации в плазме и площадь под кривой AUC повышаются пропорционально дозе. Период полувыведения  $T_{1/2}$  составляет примерно 70 часов, поэтому систематическое применение однократных доз приводит к достижению равновесного состояния, которое достигается в течение 3 недель после начала терапии. В равновесном состоянии концентрация донепезила в плазме и соответствующая фармакодинамическая активность незначительно меняются в течение дня. Прием пищи не влияет на всасывание донепезила.

#### *Распределение*

Связь с белками плазмы – 95%. О связи с белками плазмы активного метаболита - 6-О-десметилдонепезила неизвестно. Распределение донепезила в тканях специально не изучалось. В одном исследовании с участием здоровых мужчин-добровольцев было установлено, что после введения однократной дозы 5 мг меченого  $^{14}C$ -донепезила гидрохлорида, примерно 28% дозы определялось в организме через 240 часов после введения. Это указывает на то, что донепезил и/или его метаболиты могут сохраняться в организме более 10 дней.

#### *Биотрансформация/выведение*

Донепезил выводится почками как в неизменном виде, так и в форме многочисленных метаболитов, образованных ферментами цитохрома P450, не все из которых идентифицированы. После однократного введения дозы 5 мг меченого  $^{14}C$ -донепезила гидрохлорида концентрация неизменного донепезила в плазме – 30% от принятой дозы, 6-О-десметилдонепезила - 11 % (единственный метаболит, обладающий сходной активностью с донепезила гидрохлоридом), донепезил –цис-N-оксида - 9%, 5-О-десметилдонепезила - 7 % и глюкуронида конъюгата 5-О-десметилдонепезила - 3 %. Примерно 57% введенной дозы обнаружено в моче (17% в неизменном виде) и 14.5% - в кале, на основании чего был сделан вывод о том, что биотрансформация и выведение почками является первичным путем элиминации. Отсутствуют данные, подтверждающие энтерогепатическую рециркуляцию донепезила и/или его метаболитов.

Период полувыведения донепезила составляет около 70 часов.

Пол, этническая принадлежность и курение не оказывают существенного влияния на концентрации донепезила в плазме. Фармакокинетика донепезила формально не исследовалась ни у здоровых пожилых, ни у пациентов с деменцией Альцгеймеровского типа или сосудистой деменцией. Однако средняя концентрация донепезила в плазме крови у этих пациентов соответствовала концентрации, определяемой у здоровых добровольцев.

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени может наблюдаться повышенные равновесные концентрации донепезила в плазме крови.

## **Показания к применению**

Симптоматическое лечение деменции Альцгеймеровского типа легкой и средней степени.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу, производным пиперидина и любому из вспомогательных веществ.

Детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных)

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### Беременность

Опыт применения препарата у человека во время беременности и в период грудного вскармливания отсутствует. Исследования на животных не выявили тератогенного эффекта донепезила, однако, была установлена пери- и постнатальная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Поэтому препарат Алзепил® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда лечение абсолютно необходимо.

### Период грудного вскармливания

У крыс донепезил выделяется с молоком. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком человека, такие исследования не проводились. В случае необходимости приема препарата в период лактации, необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

## **Способ применения и дозы**

*Внутрь.* Препарат рекомендуется принимать вечером перед сном.

### *Взрослые/пожилые пациенты*

Лечение начинают с приема 5 мг один раз в день и продолжают в течение не менее 4 недель, чтобы достичь равновесных концентраций донепезила и оценить ранний клинический эффект терапии.

Через 1 месяц дозу препарата Алзепил можно повысить до 10 мг один раз в день, что является максимальной рекомендуемой суточной дозой. Дозы, превышающие 10 мг/сутки в клинических исследованиях, не изучались.

Лечение следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт в диагностике и лечении деменции Альцгеймеровского типа. Диагноз должен быть основан на принятых рекомендациях, например, DSM IV, МКБ 10. Лечение донепезилом можно начинать только при наличии лиц, ухаживающих за пациентом, способных регулярно следить за приемом препарата. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтически эффект, который следует регулярно оценивать. При отсутствии терапевтического эффекта следует рассмотреть возможность отмены лечения.

После отмены препарата может наблюдаться постепенное снижение благоприятного эффекта лечения.

### *Нарушение функции почек и печени*

Пациенты с нарушением функции почек не нуждаются в изменении схемы лечения, т.к. это состояние не влияет на клиренс донепезила.

В связи с возможным увеличением экспозиции при легком или умеренном нарушении функции печени повышение дозы следует выполнять с учетом индивидуальной переносимости. Отсутствуют данные о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

### *Дети и подростки*

Препарат Алзепил не предназначен для лечения детей и подростков.

## **Побочное действие**

Самыми частыми нежелательными явлениями являются диарея, мышечные судороги, утомляемость, тошнота, рвота и бессонница. Сообщалось также о головокружении, головной

боли, болевых ощущениях, несчастных случаях и простудах. В большинстве случаев эти явления проходят и не требуют прекращения введения препарата.

В зависимости от частоты побочные эффекты определяются следующим образом: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100 - <1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000 - \leq 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000 - \leq 1/1000$ ), очень редкие ( $\leq 1/10000$ ) или наблюдаемые с неизвестной частотой (невозможно оценить по имеющимся данным).

Система и класс органов	Очень частые	Частые	Нечастые	Редкие	Очень редкие
Инфекции и паразитарные заболевания		Насморк			
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Анорексия			
Нарушения психики		Галлюцинации** Возбуждение ** Агрессивное поведение** Ненормальные сновидения, Кошмарные сновидения**			
Нарушения со стороны нервной системы		Обмороки* Головокружение Бессонница	Судорожные припадки*	Экстрапирамидные симптомы	Злокачественный нейролептический синдром
Нарушения со стороны сердца			Брадикардия	Синоатриальная блокада Атриовентрикулярная блокада	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея Тошнота	Рвота Диспепсия	Кровотечение из желудочно-кишечного тракта Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки		
<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u>				Нарушение функции печени, в том числе гепатит***	
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани		Сыпь Кожный зуд			

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Мышечные спазмы			Рабдомиолиз****
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Недержание мочи			
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Головная боль	Утомляемость Боль			
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований			Незначительное повышение концентрации и мышечной креатинкиназы в сыворотке крови		
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций		Несчастный случай			

\* При обследовании пациентов с обмороками или судорожными припадками следует учитывать возможность сердечной блокады или длительных синусовых пауз.

\*\* В сообщенных случаях галлюцинаций, возбуждения и агрессивного поведения, ненормальные сновидения и кошмары эти проявления прекратились после снижения дозы или отмены препарата.

\*\*\* При нарушении функции печени невыясненной этиологии следует рассмотреть возможность отмены препарата Алзепил®.

\*\*\*\* Поступали сообщения о рабдомиолизе, который развивался независимо от злокачественного нейролептического синдрома, в тесной временной связи либо с началом приема донепезила, либо с повышением дозы.

### Сообщение о побочных реакциях

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

### Передозировка

По существующим оценкам, медиана летальной дозы донепезила гидрохлорида после однократного приема внутрь у мышей и крыс равна соответственно 45 мг/кг и 32 мг/кг, что примерно в 225 и 160 раз выше максимальной рекомендованной для человека дозы 10 мг/кг в сутки. У животных наблюдались дозо-зависимые признаки стимуляции холинергической системы, к числу которых относились снижение спонтанной подвижности, положение тела ничком, пошатывающаяся походка, слезотечение, клонические судороги, угнетение дыхания, слюнотечение, миоз, фасцикуляции и снижение температуры поверхности тела.

Передозировка ингибиторов холинэстеразы может привести к холинергическому кризу, характеризующемуся сильной тошнотой, рвотой, слюнотечением, потоотделением, брадикардией, гипотензией, угнетением дыхания, коллапсом и судорогами. Может усиливаться мышечная слабость, что может привести к смерти при поражении дыхательных мышц.

*Лечение:* как и в любом случае передозировки, следует назначать общее поддерживающее лечение. Третичные антихолинергические препараты, например, атропин, могут применяться в качестве антидотов при передозировке препарата Алзепил. Рекомендуются внутривенное введение атропина сульфата в возрастающих дозах до достижения эффекта: сначала вводят 1-2 мг/кг в/в, после чего дополнительные дозы в зависимости от клинического ответа. Атипичные реакции артериального давления и частоты сердечных сокращений были зарегистрированы при введении других холиномиметиков совместно с четвертичными антихолинергическими препаратами, например, гликопирролатом. Неизвестно, возможно ли выведение донепезила гидрохлорида и/или его метаболитов при помощи диализа (гемодиализа, перитонеального диализа или гемофильтрации).

### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Донепезил и/или продукты его метаболизма не подавляют метаболизм теофиллина, варфарина, циметидина, дигоксина. Одновременный прием дигоксина или циметидина, не влияет на метаболизм донепезила.

Исследования *in vitro* показали, что в метаболизме донепезила применяют участие изоферменты цитохрома P<sub>450</sub> – 3A4 и в меньшей степени – 2D6. Кетоконазол и хинидин, являющиеся ингибиторами CYP3A4 и 2D6 соответственно, подавляют метаболизм донепезила. Следовательно, эти и другие ингибиторы CYP3A4, такие как итраконазол и эритромицин, и ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин могут ингибировать метаболизм донепезила. У здоровых добровольцев кетоконазол повышал средние концентрации донепезила примерно на 30%. Индукторы ферментов, такие как рифампицин, фенитоин, карбамазепин и этанол могут вызвать снижение уровней донепезила. Поскольку степень такого ингибирующего или индуцирующего действия неизвестна, применять подобные средства в сочетании с донепезилом следует с осторожностью.

Донепезил оказывает влияние на действие препаратов, обладающих антихолинергической активностью. Кроме того, при одновременном применении, донепезил может усиливать действие сукцинилхолина, других миорелаксантов или агонистов холинергических рецепторов и бета-адреноблокаторов, оказывающих влияние на проводимость сердца.

### **Особые указания**

Эффективность донепезила не установлена у пациентов с тяжелой альцгеймеровской деменцией, другими видами деменции или нарушением памяти (например, при возрастном снижении когнитивной функции).

Алзепил является ингибитором холинэстеразы, в связи с чем он может усилить сукцинилхолиновую релаксацию мышц во время наркоза.

#### *Сердечно-сосудистые нарушения*

Ингибиторы холинэстеразы, в связи с их фармакологическим действием, могут оказывать ваготонические эффекты на частоту сердечного ритма (например, вызывать брадикардию). Возможность такого действия следует особенно учитывать при слабости синусового узла или других нарушениях суправентрикулярного проведения в сердце, например, при синоатриальной или атриовентрикулярной блокаде.

Сообщалось об обмороках и судорожных припадках. При обследовании таких пациентов следует учитывать возможность сердечной блокады или длинных пауз в синусовом ритме.

#### *Нарушения функции желудочно-кишечного тракта*

Пациенты с повышенным риском развития язв, например, имеющие в анамнезе язвенную болезнь или получающие сопутствующее лечение нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) нуждаются в наблюдении для выявления симптомов язвообразования.

Однако клинические испытания донепезила, в сравнении с плацебо, не выявили повышения частоты пептических язв или желудочно-кишечных кровотечений.

#### *Мочеполовая система*

Холиномиметики могут вызвать нарушение оттока мочи из мочевого пузыря, однако такие эффекты не наблюдались в клинических испытаниях донепезила.

#### *Неврологические состояния*

Считается, что холиномиметики обладают некоторой склонностью к провоцированию генерализованных судорожных припадков. Однако судорожная активность может быть также проявлением болезни Альцгеймера.

Холиномиметики могут усиливать или вызывать экстрапирамидные симптомы.

#### *Злокачественный нейролептический синдром*

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

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

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

#### *Нарушения функции легких*

Ингибиторы холинэстеразы, в связи с их фармакологическим действием, следует назначать с осторожностью больным, имеющим в анамнезе астму или обструктивную болезнь легких.

Следует избегать одновременного введения препарата Алзепил и других ингибиторов ацетилхолинэстеразы, а также агонистов или антагонистов холинергической системы.

#### *Тяжелое нарушение функции печени*

Отсутствуют данные о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

#### *Смертность в клинических исследованиях 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.

**Влияние на способность вождения транспортных средств и управления механизмами.**

Донепезил в незначительной или средней мере влияет на способность управления автотранспортом и работы с механизмами.

Деменция Альцгеймеровского типа сама может сопровождаться нарушением способности управления автомобилем и использования техники. Вопрос о способности пациента с деменцией Альцгеймеровского типа во время приема донепезила управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой должен решить врач после оценки индивидуальной реакции пациента на лечение.

**Форма выпуска**

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг. По 14 таблеток в блистере из полиамид/ал. фольга/ПВХ//ал. фольга или из ПВХ/ПВДХ//ал. фольга. 2 или 4 блистера упакованы вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

**Срок годности**

5 лет. Не использовать препарат после истечения срока годности.

**Условия хранения**

При температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения**

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

1106 Будапешт, ул. Керестури 30-38

Телефон: (36-1) 803-5555,

Факс: (36-1) 803-5529

**Производитель**

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

1165 Будапешт, ул. Бекеньфелди 118-120

(1165 Budapest, Vokenyfoldi ut 118-120, Hungary) *(все стадии производства)*;

**Претензии потребителей следует направлять по адресу:**

ООО «ЭГИС-РУС», Россия

121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, телефон: (495) 363-39-66