

## Состав и форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "E382" на одной стороне, без запаха или почти без запаха.

*Активное вещество* в 1 таблетке: донепезила гидрохлорида моногидрат 10,42 мг, что соответствует содержанию донепезила гидрохлорида 10 мг.

*Вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая - 192 мг, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная (L-HPC B1) - 48 мг, магния стеарат - 2 мг.

*Состав пленочной оболочки*: опадрай Y-1-7000 белый (гипромеллоза - 3.75 мг, титана диоксид - 1.875 мг, макрогол 400 - 0.375 мг) - 6 мг.

## Фармакологическое действие

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 пределов ЦНС.

Однократный прием в дозе 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 исследованиях, 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 - Intent to treat"), n=365	Популяция, анализ которой был возможен, n=352
Группа плацебо	10%	10%
Группа, получающая донепезила гидрохлорид в дозе 5 мг	18%*	18%*
Группа, получающая донепезила гидрохлорид в дозе 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

После приема внутрь  $C_{max}$  донепезила в плазме крови достигается примерно через 3-4 ч. Концентрации в плазме и площадь под кривой AUC увеличиваются пропорционально дозе. Прием пищи не влияет на всасывание донепезила. В равновесном состоянии концентрация донепезила в плазме и соответствующая фармакодинамическая активность незначительно меняются в течение дня.

### Распределение

Связывание с белками плазмы - 95%. О связывании 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 однократного введения меченого  $^{14}C$ -донепезила гидрохлорида в дозе 5 мг примерно 28% дозы определялось в организме через 240 ч после введения. Это указывает на то, что донепезил и/или его метаболиты могут сохраняться в организме более 10 дней.

При систематическом применении однократных доз равновесное состояние достигается в

течение 3 недель после начала терапии.

### *Метаболизм и выведение*

После однократного введения меченого  $^{14}\text{C}$ -донепезила гидрохлорида в дозе 5 мг концентрация неизменного донепезила в плазме составляет 30% 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%.

Донепезил выводится почками как в неизменном виде, так и в форме многочисленных метаболитов, образованных ферментами цитохрома P450, не все из которых идентифицированы. 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.  $T_{1/2}$  составляет приблизительно 70 ч.

### *Фармакокинетика у особых групп пациентов*

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 повышение равновесной концентрации донепезила в плазме крови.

## **Показания препарата Алзепил**

- симптоматическое лечение деменции альцгеймеровского типа легкой и средней степени.

## **Режим дозирования**

Препарат принимают внутрь, предпочтительно вечером перед сном.

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.

Взрослые, в т.ч. пациенты пожилого возраста

Лечение начинают с применения препарата в дозе 5 мг 1 раз/сут и продолжают в течение не менее 4 недель, чтобы достичь  $C_{ss}$  донепезила и оценить ранний клинический эффект терапии.

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

Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать. При отсутствии терапевтического эффекта следует рассмотреть возможность отмены лечения.

После отмены препарата может наблюдаться постепенное снижение благоприятного эффекта лечения.

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 повышать дозу препарата следует с учетом индивидуальной переносимости. Отсутствуют данные о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

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.

Определение частоты побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $\leq 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1000$ ), очень редко ( $\leq 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным).

*Психические нарушения:* часто - галлюцинации\*\*, возбуждение\*\*, агрессивное поведение\*\*, ненормальные сновидения, кошмарные сновидения\*\*.

*Со стороны нервной системы:* часто - обмороки\*, головокружение, бессонница; нечасто - судорожные припадки\*; редко - экстрапирамидные симптомы; очень редко - ЗНС.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто - брадикардия; редко - синоатриальная блокада, AV-блокада.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - диарея, тошнота; часто - рвота, диспепсия; нечасто - кровотечение из ЖКТ, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; редко - нарушение функции печени, в т.ч. гепатит\*\*\*.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - сыпь, кожный зуд.

*Со стороны костно-мышечной системы:* часто - мышечные спазмы; очень редко - рабдомиолиз\*\*\*\*.

*Со стороны мочевыделительной системы:* часто - недержание мочи.

*Со стороны лабораторных и инструментальных исследований:* нечасто - незначительное повышение активности мышечной КФК в сыворотке крови.

*Прочие:* часто - насморк, утомляемость, боль, несчастный случай.

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

\*\* При регистрации случаев развития галлюцинаций, возбуждения и агрессивного поведения, ненормальных сновидений и кошмаров сообщалось о том, что 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 ЗНС, в тесной временной связи либо с началом приема донепезила, либо с повышением дозы.

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.

## **Противопоказания к применению**

- гиперчувствительность к действующему веществу, производным пиперидина и любому из вспомогательных веществ;
- детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных).

## **Применение при беременности и кормлении грудью**

Опыт применения препарата у женщин при 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 при беременности, за исключением случаев когда лечение абсолютно необходимо.

У крыс донепезил выделяется с молоком. Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком у кормящих женщин; такие исследования не проводились. В случае необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

## **Применение при нарушениях функции печени**

При легком или умеренном нарушении функции печени повышать дозу препарата следует с учетом индивидуальной переносимости.

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

## **Применение при нарушениях функции почек**

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

## **Применение у детей**

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

## **Особые указания**

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

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

### *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы*

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 ССУ или других нарушениях АВ-проведения, например, при синоатриальной блокаде или АВ-блокаде.

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

### *Нарушения функции ЖКТ*

Пациенты с повышенным риском развития язв, например, имеющие в анамнезе язвенную болезнь или получающие сопутствующее лечение 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.

### *Мочевыделительная 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.

### *ЗНС*

ЗНС - потенциально опасное для жизни расстройство, которое характеризуется гипертермией (лихорадкой), мышечной ригидностью, расстройствами вегетативной нервной системы, измененным сознанием, повышенной активностью КФК в сыворотке крови. Дополнительные симптомы могут включать миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность.

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

Если у пациента развились признаки и симптомы ЗНС 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 указания на 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 мес 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 донепезила гидрохлорид в дозе 5 мг, 5/206 (2.4%) в группе, получающей донепезила гидрохлорид в дозе 10 мг, и 7/199 (3.5%) в группе плацебо. Во втором исследовании частота случаев смерти была 4/208 (1.9%) в группе, получающей донепезила гидрохлорид в дозе 5 мг, 3/215 (1.4%) в группе, получающей донепезила гидрохлорид в дозе 10 мг, и 1/193 (0.5%) в группе плацебо. В третьем исследовании частота случаев смерти была 11/648 (1.7%) в группе, получающей донепезила гидрохлорид в дозе 5 мг, 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 к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Донепезил в незначительной или средней степени влияет на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами.

Деменция альцгеймеровского типа сама может сопровождаться нарушением способности к управлению автомобилем и использованию 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.

## **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 рекомендуемой для человека дозы 10 мг/кг/сут. У животных наблюдались дозозависимые 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.

*Симптомы:* передозировка ингибиторов холинэстеразы может привести к холинергическому кризу, характеризующемуся сильной тошнотой, рвотой, слюнотечением, потоотделением, брадикардией, гипотензией, угнетением дыхания, коллапсом и судорогами. Возможно усиление мышечной слабости, 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®. Рекомендуется в/в 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 АД и ЧСС 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).

## **Лекарственное взаимодействие**

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

Исследования *in vitro* показали, что в метаболизме донепезила участвуют изоферменты цитохрома P450 - 3A4 и в меньшей степени - 2D6. Кетоконазол и хинидин, являющиеся ингибиторами CYP3A4 и CYP2D6 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 концентрации 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.

## **Условия хранения**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

## **Срок годности**

5 лет.

Не применять препарат после истечения срока годности.

## **Условия реализации**

Препарат отпускается по рецепту.