

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ДОНЕЗИЛ

**Торговое название препарата:** Донезил

**Действующее вещество (МНН):** донепезила гидрохлорид

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

Одна таблетка содержит:

*активное вещество* - донепезила гидрохлорид 5.000 мг,

*вспомогательные вещества:* лактоза, крахмал прежелатинизированный, микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат, гидроксипропил целлюлоза, вода очищенная;

*состав пленочной оболочки:* макрогол поли (виниловый спирт) привитый кополимер, макрогол, титана диоксид, тальк, вода очищенная.

**Описание:** белого цвета таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглые, выпуклые, с разделительной риской на одной стороне. Визуально диаметр 6,9 – 7,3 мм, толщина 3,2 – 3,9 мм.

**Фармакотерапевтическая группа:** Нервная система. Психотропные препараты. Препараты против деменции. Антихолинэстеразные препараты. Донепезил

**Код АТХ:** N06DA02

### Фармакологические свойства

#### Фармакокинетика

**Всасывание:** после перорального приема, максимальные уровни в плазме достигаются примерно через 3-4 часа. Концентрация в плазме и площадь под кривой повышаются пропорционально дозе. Конечный период полувыведения составляет примерно 70 часов, таким образом, введение нескольких однократных суточных доз приводит к постепенному приближению к равновесному состоянию. Приблизительное равновесное состояние достигается в течение 3 недель после начала терапии. После достижения равновесного состояния, концентрации донепезила гидрохлорида в плазме крови и соответствующая фармакодинамическая активность практически не меняются в течение дня. Пища не влияет на всасывание донепезила гидрохлорида.

**Распределение:** донепезила гидрохлорид примерно на 95% связывается с белками плазмы человека. Связывание активного метаболита 6-О-десметилдонепезила с белками плазмы неизвестно. Распределение донепезила гидрохлорида в различных тканях организма окончательно не изучено, тем не менее, в фармакокинетическом исследовании, проведенном на здоровых добровольцах мужского пола, через 240 часов после введения однократной дозы 5 мг донепезила гидрохлорида, меченой <sup>14</sup>С (радиоактивной меткой), примерно 28% меченого вещества оставалось невосстановленным. Это говорит о том, что донепезила гидрохлорид и/или его метаболиты могут сохраняться в организме более 10 дней.

**Биотрансформация/Элиминация:** донепезила гидрохлорид выводится с мочой в неизменном виде и метаболизируется системой цитохрома Р450 с образованием множества метаболитов, из которых не все идентифицированы. После введения однократной дозы 5 мг донепезила гидрохлорида меченого <sup>14</sup>С (радиоактивной меткой), в плазме определялся в основном интактный донепезила гидрохлорид (30%), 6-О-десметилдонепезила (11% - единственный метаболит, проявляющий активность, подобную донепезилу гидрохлориду), донепезил-цис-*N*-оксид (9%), 5-О-десметил донепезил (7%) и глюкуронидный конъюгат 5-О-десметил донепезила (3%). Приблизительно 57 % от всей введенной дозы, меченой радиоактивной меткой выводилось с мочой (17 % в виде неизменного донепезила) и 14,5 % - с фекалиями, что предполагает основной путь выведения из организма в виде биотрансформации и экскреции с мочой. Нет данных, позволяющих предположить

кишечно-печеночную рециркуляцию донепезила гидрохлорида и/или любого из его метаболитов. Концентрации донепезила в плазме снижаются с периодом полувыведения около 70 часов.

Пол, раса и курение в анамнезе не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию донепезила гидрохлорида в плазме крови. Не изучали фармакокинетику донепезила у здоровых пожилых людей и у пациентов с болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией, однако средние уровни в плазме пациентов близко соответствовали таковым у молодых здоровых добровольцев.

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести наблюдались повышенные равновесные концентрации донепезила; средняя AUC на 48% и средняя  $C_{max}$  на 39%.

### **Фармакодинамика**

**Механизм действия:** донепезила гидрохлорид является специфическим и обратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы, преобладающей холинэстеразы в головном мозге. Донепезила гидрохлорид *in-vitro* является более чем в 1000 раз более мощным ингибитором этого фермента, чем бутирилхолинэстераза, фермент, который находится в основном за пределами центральной нервной системы.

**Деменция Альцгеймера:** у пациентов с болезнью Альцгеймера, участвовавших в клинических исследованиях, однократный прием донепезила гидрохлорида в суточной дозе 5 мг или 10 мг приводило к устойчивому ингибированию активности ацетилхолинэстеразы (измеряемой в мембранах эритроцитов) на 63,6% и 77,3%, соответственно, при измерении после приема дозы. Было показано, что ингибирование донепезила гидрохлоридом ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в эритроцитах коррелирует с изменениями в ADAS-cog, чувствительной шкале, которая изучает отдельные аспекты работы головного мозга. Способность донепезила гидрохлорида изменять течение основной нейропатологии не изучали. Таким образом, нельзя считать, что донепезила гидрохлорид оказывает какое-либо влияние на течение заболевания.

Эффективность лечения деменции при болезни Альцгеймера изучали с применением донепезила гидрохлорида в четырех плацебо-контролируемых исследованиях, в 2 исследованиях длительностью 6 месяцев и в 2 исследованиях длительностью 1 год. В ходе 6-месячного клинического исследования, после завершения лечения донепезилом был проведен анализ с использованием комбинации трех критериев эффективности: шкалы ADAS-Cog (показатель когнитивной функции), впечатлений об изменениях, основанные на опросе клинициста, лица, осуществляющего уход (показатель глобальной функции) и по подшкале для повседневной жизни - Шкале оценки клинической деменции (показатель способностей в общественных делах, домашнем хозяйстве и хобби, а также в уходе за собой).

Пациенты, которые соответствовали перечисленным ниже критериям, считались ответившими на лечение.

Ответ = Улучшение ADAS-Cog не менее чем на 4 балла  
Нет ухудшения CIBIC+  
Нет ухудшения активности по Подшкале для повседневной жизни при оценке по шкале клинической деменции

Донепезила гидрохлорид вызывал дозозависимое статистически значимое увеличение процента пациентов, которые были признаны ответившими на лечение.

### **Показания к применению**

- симптоматическое лечение болезни Альцгеймера легкой и средней степени тяжести.

### **Способ применения и дозы**

#### Дозировка

*Взрослые/пожилые люди:* лечение начинают с дозы 5 мг/день (дозировка принимается один раз в день). Дозу 5 мг/сутки следует поддерживать в течение как минимум одного месяца, чтобы можно было оценить самый ранний клинический ответ на лечение и достичь равновесных концентраций донепезила гидрохлорида. После месячной клинической оценки дозы донепезила гидрохлорида 5 мг/сутки, доза может быть увеличена до 10 мг/сутки (прием один раз в сутки). Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 10 мг. Дозы, превышающие 10 мг/сутки, в клинических исследованиях не изучали.

Лечение должен назначать и контролировать врач, имеющий опыт диагностики и лечения деменции при болезни Альцгеймера. Терапию донепезилом следует начинать только при наличии лица, осуществляющего уход, которое будет регулярно контролировать прием препарата пациентом. Поддерживающее лечение можно продолжать до тех пор, пока существует терапевтическая польза для пациента, поэтому следует регулярно проводить оценку клинической пользы донепезила. При отсутствии доказательств терапевтического эффекта, следует рассмотреть необходимость отмены препарата. Индивидуальную реакцию на донепезил предсказать невозможно. После прекращения лечения, наблюдается постепенное ослабление положительного эффекта Донезила.

*Дети:* Донезил не рекомендуется детям и подросткам младше 18 лет.

*Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью:* у пациентов с почечной недостаточностью может применяться аналогичная схема дозирования, так как это состояние не влияет на клиренс донепезила гидрохлорида.

При легкой и умеренно выраженной печеночной недостаточности, из-за возможного усиленного воздействия, повышение дозы следует проводить в соответствии с индивидуальной переносимостью. Нет данных о применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

#### Способ введения

Донезил следует принимать внутрь, вечером, перед сном.

#### **Побочные действия**

Классификация частоты развития нежелательных побочных эффектов при применении донепезила гидрохлорида: очень часто ( $>1/10$ ); часто (от  $>1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто (от  $>1/1000$  до  $<1/100$ ); редко (от  $>1/10000$  до  $<1/1000$ ); очень редко (от  $<1/10000$ ), частота не известна (не может быть установлена по имеющимся данным).

*Очень часто ( $>1/10$ ):*

- диарея, тошнота
- головная боль.

*Часто (от  $>1/100$  до  $<1/10$ ):*

- простуда, несчастные случаи, включая падения
- анорексия, рвота, абдоминальное расстройство
- галлюцинации \*\*, возбуждение \*\*, агрессивное поведение \*\*, аномальные сны и кошмары \*\*
- обморок \*, головокружение, бессонница, мышечные спазмы, усталость, боль
- сыпь, зуд
- недержание мочи.

*Нечасто (от  $>1/1000$  до  $<1/100$ ):*

- приступ судорог \*, брадикардия
- желудочно-кишечное кровотечение, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперсекреция слюны, незначительное повышение концентрации мышечной креатинкиназы в сыворотке крови.

*Редко (от  $>1/10000$  до  $<1/1000$ ):*

- экстрапирамидные симптомы
- синусовая блокада, атриовентрикулярная блокада
- дисфункция печени, включая гепатит \*\*\*.

*Очень редко (от <1/10000):*

- злокачественный нейролептический синдром, рабдомиолиз \*\*\*\*

*Частота неизвестна:*

- полиморфная желудочковая тахикардия, включая пароксизмальную тахикардию, удлинение интервала QT на электрокардиограмме.

\* При обследовании пациентов на наличие обмороков или судорог следует учитывать возможность блокады сердца или длительных синусовых пауз.

\*\* Галлюцинации, аномальные сновидения, ночные кошмары, возбуждение и агрессивное поведение проходило после снижения дозы или после прекращения лечения.

\*\*\* В случаях необъяснимой дисфункции печени следует рассмотреть возможность отмены препарата Донезил.

\*\*\*\* При увеличением дозы, независимо от наличия злокачественного нейролептического синдрома и в тесной временной связи с началом применения донепезила сообщалось о развитии рабдомиолиза.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к донепезила гидрохлориду, производным пиперидина или любому из вспомогательных веществ

- беременность и период лактации

- детский и подростковый возраст до 18 лет.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Донепезила гидрохлорид и/или любой из его метаболитов не ингибируют метаболизм теофиллина, варфарина, циметидина или дигоксина у человека. Метаболизм донепезила гидрохлорида не изменяется при одновременном применении с дигоксином или циметидином. Исследования in-vitro показали, что в метаболизме донепезила участвуют изоферменты цитохрома P4503A4 и в меньшей степени 2D6. Исследования взаимодействия лекарственных средств, проведенные in-vitro, показали, что кетоконазол и хинидин, ингибиторы CYP3A4 и 2D6 соответственно, ингибируют метаболизм донепезила. Следовательно, эти и другие ингибиторы CYP3A4, такие как итраконазол и эритромицин, и ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин, могут ингибировать метаболизм донепезила. В исследовании на здоровых добровольцах, кетоконазол повышал среднюю концентрацию донепезила примерно на 30%.

Индукторы ферментов, такие как рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкоголь, могут снижать уровень донепезила. Так как величина ингибирующего или индуцирующего эффекта неизвестна, такие комбинации препаратов следует применять с осторожностью. Донепезила гидрохлорид может взаимодействовать с лекарствами, обладающими антихолинергической активностью. При одновременном лечении такими препаратами, как сукцинилхолин, другими нервно-мышечными блокаторами, холинергическими агонистами или бета-блокаторами, влияющими на сердечную проводимость имеется возможность синергического взаимодействия.

При применении донепезила сообщалось о случаях удлинения интервала QTc и пируэтной тахикардии. При одновременном применении донепезила с другими лекарственными средствами, которые, как известно, удлиняют интервал QTc следует соблюдать осторожность и может потребоваться клинический мониторинг (ЭКГ) с:

- Антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин)
- Антиаритмическими средствами класса III (например, амиодарон, соталол)
- Некоторыми антидепрессантами (например, циталопрам, эсциталопрам, амитриптилин)
- Другими нейролептиками (например, производные фенотиазина, сертиндол, пимозид, zipразидон)
- Некоторыми антибиотиками (например, кларитромицин, эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

## Особые указания

Не изучали применение препарата у пациентов с тяжелой формой деменции, вызванной болезнью Альцгеймера, другими типами деменции или другими видами нарушений памяти, например, возрастное снижение когнитивных функций.

*Анестезия:* во время анестезии, донепезил, как ингибитор холинэстеразы, вероятно, усиливает расслабление мышц сукцинилхолинового типа.

*Сердечно-сосудистые заболевания:* из-за своего фармакологического действия, ингибиторы холинэстеразы могут оказывать ваготоническое действие на частоту сердечных сокращений, например, вызывать брадикардию. Возможность этого действия может быть особенно важна для пациентов с «синдромом слабого синусового узла» или нарушениями внутрисердечной проводимости, такими как синоатриальная или атриовентрикулярная блокада. Поступали сообщения об обмороках и судорогах. При обследовании таких пациентов, необходимо учитывать возможность развития блокады сердца или длительных синусовых пауз.

Имеются постмаркетинговые сообщения об удлинении интервала QTc и пируэтной тахикардии. У пациентов, имеющих удлинение интервала QTc или такие состояния в семейном анамнезе, необходима осторожность при лечении препаратами, влияющими на интервал QTc, а также у пациентов с заболеваниями сердца (например, некомпенсированная сердечная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, брадиаритмия) или электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипомagneмия). В таких случаях может потребоваться клинический мониторинг ЭКГ.

*Желудочно-кишечные заболевания:* пациентов с повышенным риском развития язвы, например, с язвенной болезнью в анамнезе или одновременно получающих нестероидные противовоспалительные препараты, следует контролировать на наличие симптомов. Однако клинические исследования с донепезилом, в сравнении с плацебо, не показали увеличения частоты язвенной болезни или желудочно-кишечного кровотечения.

*Влияние на мочеполовую систему:* холиномиметики могут вызывать нарушение оттока из мочевого пузыря, хотя в клинических исследованиях это не наблюдалось.

*Судороги:* считается, что холиномиметики могут вызывать генерализованные судороги, однако судорожная активность также может быть проявлением болезни Альцгеймера. Холиномиметики могут усиливать или индуцировать экстрапирамидные симптомы.

*Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС):* это потенциально опасное для жизни состояние, характеризующееся гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью вегетативной нервной системы, нарушением сознания и повышением уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Очень редко развивается при приеме донепезила, особенно у пациентов, одновременно получающих нейролептики. Дополнительные признаки могут включать миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Если у пациента появляются признаки и симптомы, указывающие на ЗНС, или появляется необъяснимая высокая температура без дополнительных клинических проявлений ЗНС, лечение необходимо прекратить.

*Заболевания легких:* ингибиторы холинэстеразы из-за их холиномиметического действия, необходимо с осторожностью назначать пациентам с астмой или обструктивной болезнью легких в анамнезе.

Следует избегать одновременного применения Донезила с другими ингибиторами ацетилхолинэстеразы, агонистами или антагонистами холинергической системы.

*Тяжелая печеночная недостаточность:* отсутствуют данные о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью.

*Смертность при сосудистой деменции (СД):* проведено три клинических исследования продолжительностью 6 месяцев с участием лиц, отвечающих критериям NINDS-AIREN для вероятной или возможной СД. Критерии NINDS-AIREN предназначены для выявления пациентов, у которых деменция, по-видимому, обусловлена исключительно сосудистыми причинами, и для исключения пациентов с болезнью Альцгеймера. В первом исследовании,

при приеме донепезила гидрохлорида 5 мг, уровень смертности составил 2/198 (1,0%), при приеме донепезила гидрохлорида 10 мг - 5/206 (2,4%) и 7/199 (3,5%) при приеме плацебо. Во втором исследовании, показатели смертности составили 4/208 (1,9%) при приеме донепезила гидрохлорида 5 мг, 3/215 (1,4%) при приеме донепезила гидрохлорида 10 мг и 1/193 (0,5%) при приеме плацебо. В третьем исследовании, при приеме донепезила гидрохлорида 5 мг уровень смертности составил 11/648 (1,7%) и 0/326 (0%) при приеме плацебо. В трех объединенных исследованиях по СД, смертность в группе донепезила гидрохлорида (1,7%) была численно выше, чем в группе плацебо (1,1%), однако эта разница не была статистически значимой. У пациентов, принимавших донепезила гидрохлорид или плацебо, большинство смертей по-видимому, были вызваны различными причинами, связанными с сосудами, чего можно было ожидать в этой популяции пожилых людей с сопутствующими сосудистыми заболеваниями. Анализ всех серьезных несмертельных и фатальных сосудистых событий, не показал различий по частоте развития в группе донепезила гидрохлорида в сравнении с плацебо. У пациентов, принимавших донепезила гидрохлорид или плацебо, большинство смертей по-видимому, были вызваны различными причинами, связанными с сосудами, чего можно было ожидать в этой популяции пожилых людей с сопутствующими сосудистыми заболеваниями. Анализ всех серьезных несмертельных и фатальных сосудистых событий не показал различий в частоте развития в группе донепезила гидрохлорида в сравнении с плацебо. Большинство смертей у пациентов, принимавших донепезила гидрохлорид или плацебо, по-видимому, были вызваны различными причинами, связанными с сосудами, чего можно было ожидать в этой популяции пожилых людей с сопутствующими сосудистыми заболеваниями. Анализ всех серьезных несмертельных и фатальных сосудистых событий не показал различий в частоте развития в группе донепезила гидрохлорида в сравнении с плацебо.

В объединенных исследованиях по болезни Альцгеймера (n=4146) и когда эти исследования по болезни Альцгеймера были объединены с другими исследованиями по деменции, включая исследования по сосудистой деменции (всего n=6888), уровень смертности в группах плацебо численно превышал уровень смертности в группах донепезила гидрохлорида.

*Вспомогательные вещества:* этот лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

#### ***Применение при беременности и в период лактации***

*Беременность:* адекватных данных по применению донепезила беременными женщинами нет. Исследования на животных не показали тератогенного действия, но выявили пренатальную и постнатальную токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат Донезил не следует применять во время беременности, за исключением случаев крайней необходимости.

*Кормление грудью:* донепезил выделяется с молоком крыс. Неизвестно, выделяется ли донепезила гидрохлорид с грудным молоком у человека. Исследований с участием кормящих женщин не проводилось, поэтому женщины, принимающие донепезил, не должны кормить грудью.

#### ***Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами***

Препарат Донезил не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем или работать с механизмами. Деменция может привести к ухудшению способности управлять автомобилем или поставить под угрозу способность использовать механизмы. Кроме того, донепезил может вызывать утомляемость, головокружение и мышечные судороги, в основном это отмечалось в начале лечения или при увеличении дозы. Лечащий врач должен регулярно оценивать способность пациентов,

принимающих донепезил, продолжать управлять транспортным средством или сложными механизмами.

### **Передозировка**

*Симптомы:* предполагаемая средняя летальная доза донепезила гидрохлорида после однократного перорального приема у мышей и крыс составляет 45 и 32 мг/кг соответственно, что примерно в 225 и 160 раз превышает максимальную рекомендуемую дозу для человека, составляющую 10 мг в сутки. У животных наблюдались дозозависимые признаки холинергической стимуляции. Они включали снижение спонтанных движений, положение лежа на животе, шатающуюся походку, слезотечение, клонические судороги, угнетение дыхания, слюноотделение, миоз, фасцикуляции и снижение температуры тела. Передозировка ингибиторов холинэстеразы может привести к холинергическому кризу, характеризующемуся тяжелой тошнотой, рвотой, слюноотделением, потливостью, брадикардией, гипотензией, угнетением дыхания, коллапсом и судорогами. Возможна нарастающая мышечная слабость, которая может привести к смерти, если вовлекаются дыхательные мышцы.

*Лечение:* как и при любой передозировке, необходимо использовать общие поддерживающие меры. При передозировке Донезилом, в качестве антидота могут использоваться третичные антихолинергические средства, такие как атропин. Рекомендуется внутривенное введение атропина сульфата с повышением дозы до достижения эффекта: начальная в/в доза 1,0-2,0 мг с последующими дозами в зависимости от клинического ответа. При одновременном применении с четвертичными антихолинергическими средствами, такими как гликопирролат, сообщалось об атипичных ответных реакциях на другие холиномиметики со стороны артериального давления и частоты сердечных сокращений. Неизвестно, можно ли удалить донепезил гидрохлорид и/или его метаболиты с помощью диализа (гемодиализа, перитонеального диализа или гемофильтрации).

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 10 таблеток в блистере, по 3 блистера вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках в картонной коробке.

### **Условия хранения**

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок годности**

2 года

Не принимать по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

По рецепту

### **Производитель**

Novell Pharmaceutical Laboratories, Индонезия

### **Владелец торговой марки и регистрационного удостоверения**

VEGAPHARM LLP, Великобритания

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственного средства на территории Республики Узбекистан**

ООО “Ameliya Pharm Service”,

Республика Узбекистан, г. Ташкент, 100070, ул. Глилки, 36.

Тел.: +998 78 150 50 81, +99878 150 50 82;

E-mail: uzdrugsafety@evolet.co.uk