

Состав

действующее вещество: донепезил;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит донепезила 5 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 400.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: белые или почти белые, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой, без или почти без запаха, с гравировкой с одной стороны стилизованной буквы Е, а под ней номер 381.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые при деменции. Ингибиторы холинэстеразы. Код АТХ N06D A02.

Фармакодинамика

Селективный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, что является основным типом холинэстеразы в головном мозге. Ингибируя холинэстеразу в головном мозге, донепезил блокирует распад ацетилхолина, осуществляющего передачу нервного возбуждения в ЦНС. Донепезил ингибирует ацетилхолинэстеразу более чем в 1000 раз сильнее, чем бутирилхолинэстераза, содержащийся в структурах, расположенных в основном вне центральной нервной системой.

После однократного приема донепезила в дозах 5 мг или 10 мг степень угнетения активности ацетилхолинэстеразы оценивается в мембранах эритроцитов и составляет 63,6% и 77,3% соответственно.

Ингибирования ацетилхолинэстеразы в эритроцитах под действием донепезила коррелирует с изменениями шкалы ADAS-cog (шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера).

Фармакокинетика

Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема препарата. Концентрации в плазме крови и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) повышаются пропорционально дозе. Период полувыведения составляет около 70 часов, поэтому повторное применение препарата 1 раз в сутки постепенно приводит к равновесному состоянию, что достигается в течение 3 недель от начала терапии.

В равновесном состоянии концентрация донепезила в плазме крови и соответствующая фармакодинамическая активность незначительно меняются в течение дня. Пища не влияет на всасывание донепезила.

Донепезил связывается с белками плазмы крови на 95%. Распределение донепезила в различных тканях изучен недостаточно. Теоретически донепезил и его метаболиты могут сохраняться в организме до 10 суток.

Метаболизм/вывод. Донепезила гидрохлорид выводится с мочой в неизмененном виде и подвергается биотрансформации системой цитохрома P450 с образованием многочисленных метаболитов некоторые из них не установлены.

После однократного введения 5 мг донепезила, меченного ¹⁴C, доля неизмененного донепезила в плазме крови составляет 30% введенной дозы, 6-О-десметилдонепезила - 11% (единственный метаболит, имеет похожую активность с донепезила), донепезил-цис-N-оксида - 9%, 5-О-десметилдонепезила - 7% и глюкуроновой конъюгату 5-О-десметилдонепезила - 3%. Примерно 57% введенной дозы обнаружено в моче (17% в неизмененном виде донепезила) и 14,5% - в кале; это свидетельствует о том, что первичными путями выведения препарата является биотрансформация и экскреция с мочой. Сведений о возможности энтеронирковой рециркуляции донепезила и/или любого его метаболита нет. Снижение концентрации донепезила в плазме крови происходит с периодом полувыведения около 70 часов. Средние уровни донепезила в плазме крови больных соответствуют таковым у здоровых молодых добровольцев. Нарушение функции печени легкой и средней степени, а также нарушения функции почек не влияют существенно на клиренс донепезила.

Показания

Симптоматическое лечение болезни Альцгеймера с легкой или средней степени тяжести.

Противопоказания

Гиперчувствительность к донепезилу, производным пиперидина или к любым из вспомогательных веществ препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Донепезила гидрохлорид и/или его метаболиты ингибируют метаболизм теофиллина, варфарина, циметидина или дигоксина у людей. Метаболизм донепезила не претерпит изменений при одновременном применении дигоксина или циметидина. Исследования *in vitro* показали, что метаболизм донепезила осуществляется при участии фермента 3A4 цитохрома P450 и в меньшей степени - 2D6. Исследования лекарственного взаимодействия *in vitro* показали, что кетоконазол и хинидин (ингибиторы CYP3A4 и 2D6 соответственно) ингибируют метаболизм донепезила. Таким образом, эти и другие ингибиторы CYP3A4, такие как итраконазол и эритромицин, а также ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин, могут ингибировать метаболизм донепезила. В ходе исследования с участием здоровых добровольцев кетоконазол повышал среднюю концентрацию донепезила примерно на 30%. Индукторы ферментов, такие как рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкоголь, могут уменьшать концентрацию донепезила. Поскольку величина ингибирующего или индуцирующего эффекта неизвестна, такие комбинации лекарственных средств следует применять с осторожностью. Донепезила присущий потенциал лекарственного взаимодействия с препаратами, оказывающими антихолинергическое действие. Также существует возможность взаимного усиления действия при одновременном применении с донепезилом таких лекарственных средств, как сукцинилхолин, другие нервно-мышечные блокаторы, холинергические агонисты или бета-блокаторы, способны влиять на сердечную проводимость.

При одновременном применении с донепезилом других холиномиметиков и четвертичных антихолинергических препаратов, таких как гликопирлатом, были описаны случаи атипичных изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Особенности применения

Лечение следует начинать и продолжать под контролем врача, имеющего опыт диагностики болезни Альцгеймера и лечения таких пациентов. Заболевание необходимо диагностировать в соответствии с общепринятыми рекомендациями (например, DSM, IV, ICD 10 - Международная классификация болезней, 10-й выпуск). Терапию донепезилом можно начинать только в том случае, если есть человек, который ухаживает за больным и будет постоянно контролировать прием таблеток пациентом. Поддерживающую терапию необходимо продолжать, пока у пациента сохраняется терапевтический эффект. В связи с этим следует регулярно оценивать клинический эффект донепезила. Если терапевтический эффект не наблюдается, следует рассмотреть возможность отмены препарата.

Индивидуальный ответ на донепезил предсказать невозможно. Эффективность донепезила у больных тяжелой деменцией Альцгеймера, другими типами деменции и другими типами нарушения памяти (например, возрастное снижение когнитивной функции) не изучали.

Анестезия

Как ингибитор холинэстеразы Алзепил способен усилить сукцинилхолиновую миорелаксацию во время наркоза.

Сердечно-сосудистые нарушения

Благодаря фармакологическому действию ингибиторы холинэстеразы могут выявлять ваготонические эффекты на частоту сердечных сокращений (например, вызывать брадикардию). Возможность подобных нарушений имеет особое значение у больных с синдромом слабости синусового узла или другими нарушениями наджелудочковой проводимости сердца (например, при синоатриальной или атриовентрикулярной блокаде).

Сообщалось о головокружение и судорожные припадки. При обследовании таких пациентов следует учитывать возможность появления сердечной блокады или длинных пауз в синусовом ритме.

Нарушения со стороны ЖКТ

Необходимо внимательно наблюдать за больными, у которых есть риск развития язвы, например, пациентов с язвенной болезнью в анамнезе или больными, получают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Однако в клинических исследованиях донепезила по сравнению с плацебо не было выявлено увеличение частоты образованием пептических язв или желудочно-кишечных кровотечений.

Заболевания органов мочеполовой системы

Холиномиметики могут привести к нарушению оттока мочи из мочевого пузыря, хотя этот эффект не встречался в клинических исследованиях донепезила.

Неврологические состояния

Считают, что холиномиметики в определенной степени могут вызывать генерализованные судороги. Однако судорожная активность может быть также проявлением болезни Альцгеймера. Холиномиметики могут усилить или вызвать экстрапирамидные симптомы.

Нарушение функции легких

Ингибиторы холинэстеразы следует назначать с осторожностью больным астмой или обструктивными заболеваниями легких в анамнезе.

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

Тяжелая печеночная недостаточность

Данные по пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

Летальность в клинических исследованиях с сосудистой деменцией

С участием пациентов, которые отвечают критериям NINDS-AIREN для вероятной или возможной сосудистой деменции, было проведено 3 клинических исследования продолжительностью по 6 месяцев. Критерии NINDS-AIREN были разработаны для выявления пациентов, у которых деменция может быть вызвана исключительно сосудистыми причинами, и для исключения пациентов с болезнью Альцгеймера. В первом исследовании частота летальных случаев составляла 2/198 (1%) при применении донепезила в дозе 5 мг, 5/206 (2,4%) при применении донепезила в дозе 10 мг и 7/199 (3,5%) при применении плацебо. Во втором исследовании частота летальных случаев составляла 4/208 (1,9%) при применении донепезила в дозе 5 мг 3/215 (1,4%) при применении донепезила в дозе 10 мг и 1/193 (0,5 %) при применении плацебо. В третьем исследовании частота летальных случаев составляла 11/648 (1,7%) при применении донепезила в дозе 5 мг и 0/326 (0%) при применении плацебо. Во всех трех исследованиях при сосудистой деменции частота летальных случаев в объединенной группе применения донепезила (1,7%) в количественном отношении была выше, чем в группе применения плацебо (1,1%), однако эта разница не была статистически достоверной. Большинство летальных исходов у пациентов, принимавших или донепезила гидрохлорид, или плацебо, была вызвана различными сосудистыми причинами, которых можно ожидать у людей пожилого возраста с существующим сосудистым заболеванием. При анализе всех серьезных нелетальных и летальных сосудистых явлений не отличалась разница в частоте этих явлений между группами применения донепезила и плацебо.

Во всех исследованиях при болезни Альцгеймера ($n = 4146$), а также при объединении этих исследований при болезни Альцгеймера с другими исследованиями при деменции, включая исследования при сосудистой деменции (всего $n = 6888$) частота летальных исходов в группах применения плацебо в количественном отношении превышала частоту в группах применения донепезила.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

СНН- потенциально опасное для жизни состояние, характеризующееся гипертермией, мышечной ригидностью, нарушениями вегетативной нервной системы, нарушением сознания и повышением уровня сывороточной КФК, который, как сообщалось, возникает очень редко в связи с применением донепезила, особенно у пациентов, параллельно получают нейролептики. Дополнительные признаки могут включать миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Если у пациента развились признаки и симптомы, указывающие на ЗНС или состояния с непонятной высокой температурой без дополнительных клинических проявлений ЗНС, лечение должно быть прекращено.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Донепезил оказывает минимальное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Деменция альцгеймеровского типа может вызывать ухудшение способности управлять автотранспортом или работать с механизмами. Кроме того, донепезил может вызывать повышенную утомляемость, головокружение и судороги мышц, в основном в начале лечения или при увеличении дозы. Способность пациентов, принимающих донепезил, управлять автотранспортом или механизмами должна оцениваться врачом в установленном порядке.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Достоверные данные о применении донепезила беременным женщинам отсутствуют.

Донепезил не следует применять в период беременности.

Кормления грудью.

Неизвестно, проникает донепезила гидрохлорид в грудное молоко у человека; исследования у женщин, кормящих грудью, не проводилось. Итак, женщинам, применяют донепезил, следует прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы

Взрослые пациенты и пациенты пожилого возраста.

Лечение начинают с дозы 5 мг/сут (прием 1 раз в сутки). Алзепил нужно принимать внутрь вечером, непосредственно перед сном. Дозы 5 мг/сут следует соблюдать в течение не менее одного месяца, чтобы обеспечить как можно более раннюю клиническую ответ на лечение по результатам оценки и достичь равновесной концентрации донепезила. После клинической оценки лечения в дозе 5 мг/сут в течение 1 месяца дозу донепезила можно увеличить до 10 мг/сут (прием 1 раз в сутки).

Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 10 мг. Дозы, превышающие 10 мг/сут, в клинических исследованиях не изучали.

Лечение следует начинать и продолжать под контролем врача, имеющего опыт диагностики деменции альцгеймеровского типа и лечения таких пациентов. Заболеванию необходимо диагностировать в соответствии с общепринятыми рекомендациями (например, DSM IV или ICD 10 - Международная классификация болезней, 10-й выпуск).

Терапию донепезилом можно начинать только в том случае, когда есть лицо, ухаживающее за больным и будет постоянно контролировать прием таблеток пациентом.

Поддерживающее лечение можно продолжать, пока пациент получает терапевтическую пользу. Таким образом, клиническую пользу донепезила помет регулярно оценивать. Если доказательств терапевтического эффекта больше не наблюдается, необходимо рассмотреть вопрос об отмене препарата. Индивидуальный ответ на донепезил прогнозировать невозможно.

При отмене лечения наблюдается постепенное уменьшение благоприятного эффекта донепезила.

Нарушение функции почек и печени

Для пациентов с нарушенной функцией почек можно придерживаться той же схемы дозирования, поскольку клиренс донепезила не претерпит изменений при этом состоянии.

Из-за возможного роста экспозиции при легкой или умеренной печеночной недостаточности увеличение дозы следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости препарата. Данные по пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют.

Дети

Алзепил не рекомендуется применять детям до 18 лет, поскольку безопасность применения препарата детям не изучали.

Передозировка

Передозировка ингибиторов холинэстеразы может привести к холинергического кризис характеризуется сильной тошнотой, рвотой, слюнотечением, повышенной потливостью, брадикардией, артериальной гипотонией, угнетением дыхания, коллапсом и судорогами. Возможна нарастающая мышечная слабость, что может привести к летального последствия в случае поражения дыхательных мышц.

Как и при любом передозировке, следует применить общие поддерживающие мероприятия. Как антидот при передозировке донепезила можно использовать третичные антихолинергические средства, такие как атропин. Рекомендуется внутривенное введение атропина сульфата с титрованием до достижения эффекта: начальная доза - от 1 до 2 мг с последующим дозированием в зависимости от клинического ответа. Сообщалось о атипичные реакции со стороны артериального давления и частоты сердечных сокращений при применении других холиномиметиков одновременно с четвертичными антихолинергическими препаратами, такими как гликопиролатом. Неизвестно, могут донепезила гидрохлорид и/или его метаболиты выводиться с помощью диализа (гемодиализа, перитонеального диализа или гемофильтрации).

Побочные реакции

Наиболее частыми побочными эффектами являются диарея, мышечные спазмы, повышенная утомляемость, тошнота, рвота и бессонница.

У лиц с индивидуальной непереносимостью к любому компоненту препарата, возможны реакции гиперчувствительности.

Побочные реакции, зарегистрированные с частотой, превышала уровень единичных случаев, указано ниже по системам органов и частоте. Частоту определены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$) редко ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10\ 000$) и частота неизвестна (невозможно оценить на основе доступных данных).

Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		простуда		

Метаболические и алиментарные расстройства		анорексия		
Со стороны психики		Галлюцинации **, возбуждение **, агрессивное поведение **, ночные кошмары **		
Со стороны нервной системы		Синкопе *, головокружение, бессонница	Эпилептические припадки, судороги *	Экстрапирамидные симптомы
Со стороны сердечно-сосудистой системы			Брадикардия	Синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота, диарея	Рвота, диспепсия, дискомфорт в животе	Желудочно-кишечное кровотечение, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (риск образования возрастает при совместном приеме с нестероидными противовоспалительными препаратами)	
Со стороны печени и желчевыводящих путей				Печеночная дисфункция, в том числе гепатит **
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Сыпь, зуд		

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани		Мышечные судороги		
Со стороны почек и мочевыводящих путей		Недержание мочи		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Головная боль	Повышенная утомляемость, боль		
Отклонение от нормы, выявленные в результате обследования			Небольшое повышение сывороточной концентрации мышечной креатинин-фосфокиназы	
Травмы, отравления и процедурные осложнения		Травматизм		

* При обследовании пациентов по поводу синкопе или судом следует рассмотреть возможность сердечной блокады или длительных синусовых пауз (см. Раздел «Особенности применения»).

** Сообщение о галлюцинации, возбуждение и агрессивное поведение, проходили после снижения дозы или отмены препарата.

*** В случаях печеночной дисфункции, не объясняется очевидными причинами, следует рассмотреть возможность прекращения лечения донепезилом.

**** О рабдомиолиз сообщали независимо от злокачественного нейрорептического синдрома и тесного временной связи с началом лечения донепезилом и повышением дозы.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток, покрытых оболочкой, в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

1165, г.. Будапешт, ул. Бекеньфелди, 118-120, Венгрия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).