

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Донепезил Канон, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Донепезил Канон, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: донепезил.

Донепезил Канон, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг донепезила гидрохлорида (в виде донепезила гидрохлорида моногидрата).

Донепезил Канон, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг донепезила гидрохлорида (в виде донепезила гидрохлорида моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

На поперечном разрезе почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

– Симптоматическое лечение деменции альцгеймеровского типа легкой и средней степени у взрослых в возрасте от 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки.

Лечение продолжают в течение не менее 4–6 недель, чтобы достичь равновесных концентраций донепезила и определить ранний клинический эффект терапии.

Через 1 месяц при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки.

Максимальная рекомендуемая суточная доза – 10 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность терапии

Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать. Длительность терапии определяется врачом.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушения функции почек не оказывают существенного влияния на клиренс донепезила, поэтому этой категории пациентов донепезил можно применять по основной схеме.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести, а также нарушения функции почек не оказывают существенного влияния на клиренс донепезила, поэтому этой категории пациентов донепезил можно применять по основной схеме. Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось.

Дети

Применение препарата Донепезил Канон у детей в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь. Препарат принимают перед сном, независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к донепезилу, производным пиперидина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Пациентам с нарушением ритма сердца (возможно ваготоническое действие на частоту сердечных сокращений (ЧСС), в частности брадикардия).
- При проведении анестезии.
- Пациентам с повышенным риском развития пептической язвы (язвенная болезнь в анамнезе, терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)), хотя при применении донепезила не было выявлено увеличения частоты развития пептических язв или желудочно-кишечного кровотечения.
- Пациентам с обструктивными заболеваниями легких (в т.ч. с бронхиальной астмой).
- Необходимо избегать одновременного применения донепезила с другими ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭ), агонистами и/или антагонистами холинергической системы.

Особые указания

Лечение должен назначать и проводить врач-специалист, имеющий опыт ведения пациентов с болезнью Альцгеймера. Диагноз заболевания должен быть поставлен в соответствии с общепринятыми критериями (например, DSM IV – Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам четвертого пересмотра, Международная классификация болезней десятого пересмотра [МКБ-10]). Лечение может проводиться только при наличии лица, способного контролировать прием лекарственных средств. Лечение проводится до тех пор, пока существует терапевтический эффект, который должен регулярно оцениваться. При отсутствии лечебного эффекта прием препарата необходимо прекратить. После отмены препарата Донепезил Канон его эффект постепенно исчезает. Сведений о синдроме «отмены» в случае резкого прекращения приема донепезила нет. Индивидуальную реакцию на терапию донепезилом предсказать невозможно. Эффективность донепезила у пациентов с другими типами деменции, кроме деменции альцгеймеровского типа, или другими типами нарушения памяти (например, возрастным ухудшением когнитивной функции) не изучалась.

Индивидуальную реакцию на терапию донепезилом предсказать невозможно.

Анестезия

Будучи ингибитором АХЭ донепезил может усиливать сукцинилхолиновый тип мышечной релаксации при проведении анестезии.

Сердечно-сосудистые нарушения

Донепезил также может оказывать ваготонический эффект на ЧСС (в частности, вызывать брадикардию). Поэтому он должен с осторожностью применяться у пациентов с синдромом слабости синусового узла (СССУ), тяжелой аритмией, суправентрикулярными нарушениями проводимости (синоатриальная и АВ блокады).

Имеются сообщения об удлинении интервала QTc у пациентов, применяющих терапевтические дозы ингибиторов холинэстеразы (донепезила, галантамина, ревастигмина), а в случаях желудочной тахикардии типа «пирует» в связи с передозировкой. В этой связи ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин) следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QTc у пациентов, получающих лечение препаратами, влияющими на интервал QTc или у пациентов с ранее существовавшими нарушениями сердечного ритма или электролитными нарушениями.

Нарушения функции желудочно-кишечного тракта

Пациенты с риском развития язвы (например, пациенты с язвенной болезнью в анамнезе или получающие НПВП) должны находиться под тщательным наблюдением, т.к.

холиномиметики могут усиливать секрецию кислоты в желудке. В то же время в плацебо-контролируемых клинических исследованиях не было отмечено увеличения частоты пептических язв или желудочно-кишечного кровотечения в сравнении с плацебо.

Неврологические нарушения

Будучи холиномиметиком донепезил может вызывать генерализованные судорожные припадки, хотя они могут быть и проявлением болезни Альцгеймера.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Сообщалось о редких случаях развития ЗНС, связанного с применением донепезила, особенно у пациентов, также получающих сопутствующую терапию антипсихотическими лекарственными средствами.

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

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

Нарушение функции легких

Особую осторожность следует соблюдать при назначении препарата Донепезил Канон пациентам с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями легких в анамнезе. Донепезил нельзя назначать одновременно с ингибиторами АХЭ, холиномиметиками и холиноблокаторами.

Тяжелые нарушения функции печени

Данные по применению препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

Смертность в клинических исследованиях у пациентов с сосудистой деменцией

Было проведено три клинических исследования продолжительностью 6 месяцев с участием пациентов, соответствующих критериям NINDS-AIREN для вероятной или возможной сосудистой деменции (СД). Критерии NINDS-AIREN разработаны для диагностики СД и исключения деменции при болезни Альцгеймера у пациентов с деменцией. В первом исследовании частота смертельных случаев была 2/198 (1,0 %) 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 смертельных случаев 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 смертельных случаев была 11/648 (1,7 %) в группе, получающей 5 мг донепезила гидрохлорида, и 0/326 (0 %) в группе плацебо. В трех исследованиях частота смертельных случаев у пациентов с сосудистой деменцией во всех группах донепезила гидрохлорида была выше (1,7 %), чем в группе плацебо (1,1 %), однако данное различие не было статистически значимым. Большинство случаев смерти среди пациентов, принимавших донепезила гидрохлорид или плацебо, наступало в результате различных сосудистых нарушений, которые являются ожидаемыми для популяции пациентов пожилого возраста с сопутствующими поражениями сосудов. По результатам анализа серьезных фатальных и нефатальных сосудистых осложнений не выявлено различий по частоте встречаемости в группах донепезила гидрохлорида и плацебо.

В объединенных данных исследований болезни Альцгеймера (n=4146), а также объединенных данных этих же исследований болезни Альцгеймера с данными других исследований деменции, включая сосудистую деменцию (n=6888), показатели смертности в группах плацебо численно превышали такие же показатели в группах донепезила гидрохлорида.

Вспомогательные вещества

Препарат Донепезил Канон содержит в своем составе лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Несмотря на существующий клинический опыт применения донепезила, врач, назначающий препарат, должен учитывать риск неизвестных до настоящего момента взаимодействий с другими лекарственными средствами.

Донепезила гидрохлорид и/или его метаболиты не подавляют метаболизм теофиллина, варфарина, тиоридазина, рисперидона, сертралина, циметидина или дигоксина. Одновременное применение донепезила и дигоксина, тиоридазина, рисперидона, сертралина, циметидина не изменяет метаболизм донепезила.

У пациентов с болезнью Паркинсона, получавших терапию комбинацией леводопы+ [карбидопы], применение донепезила в течение 21 дня не оказывало влияния на концентрации этих лекарственных средств в плазме крови. При этом не выявлено какого-либо влияния на двигательную активность.

Ингибиторы изофермента системы цитохрома P450 3A4 (итраконазол, эритромицин) и 2D6 (флуоксетин) или ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6 (кетоконазол, хинидин) подавляют метаболизм донепезила. У здоровых добровольцев кетоконазол повышал средние концентрации донепезила примерно на 30 %. Однако это действие было несравнимо с действием кетоконазола на другие вещества, метаболизирующиеся при участии изофермента CYP3A4, поэтому он вряд ли имеет клиническое значение. Применение донепезила не оказывает влияния на фармакокинетику кетоконазола. Индукторы изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 (рифампицин, фенитоин, карбамазепин и этанол) снижают концентрацию донепезила в плазме крови. Однако степень такого ингибирующего или индуцирующего действия неизвестна, поэтому применять подобные средства одновременно с донепезилом следует с осторожностью.

Донепезил может снижать действие препаратов с антихолинергической активностью (атропин, скополамин, бензатропин, дифенгидрамин). Донепезил действует как синергист при одновременном применении с суксаметонием, другими нейромышечными блокаторами и β -адреноблокаторами, влияющими на проводящую систему сердца, хотя исследования в условиях *in vitro* показали, что донепезил оказывает минимальное действие на гидролиз суксаметония. При одновременном применении с другими холиномиметиками и четвертичными антихолинергическими препаратами, такими как гликопиррония бромид, описаны случаи атипичных изменений артериального давления (АД) и ЧСС.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению при беременности и в период грудного вскармливания отсутствуют. Препарат следует назначать беременным женщинам только в том случае, если ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода.

Лактация

Следует избегать применения препарата при кормлении грудью.

Фертильность

Данные отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Донепезил оказывает влияние на психофизические способности. Деменция альцгеймеровского типа может влиять на способность управлять автомобилем и на работу с техникой. Кроме этого, препарат может вызывать утомляемость, головокружение, мышечные судороги (особенно в начале лечения или при повышении дозы). Способность пациента к вождению автомобиля должна оцениваться врачом.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются диарея, мышечные судороги, утомляемость, тошнота, рвота и бессонница.

Табличное резюме нежелательных реакций

В зависимости от частоты нежелательные реакции определяются следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечастые ($\geq 1/1\,000 - \leq 1/100$), редкие ($\geq 1/10\,000 - \leq 1/1\,000$), очень редкие ($\leq 1/10\,000$) или наблюдаемые с неизвестной частотой (невозможно оценить по имеющимся данным).

Система и класс органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекции и инвазии		Простудные заболевания			
Нарушения метаболизма и питания		Анорексия			
Психические нарушения		Галлюцинации **, возбуждение **, агрессивное поведение **, необычные сновидения, кошмарные сновидения **			
Нарушения со стороны нервной системы		Обмороки *, головокружение, бессонница	Судорожные припадки *	Экстрапиримидные симптомы	Злокачественный нейролептический синдром
Нарушения со стороны сердца			Брадикардия	Синоатриальная блокада, атриовентрикулярная (AV) блокада	
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея, тошнота	Рвота, желудочно-кишечные расстройства	Кровотечение из желудочно-кишечного тракта, язвы желудка		

			и двенадцатиперстной кишки, гиперсаливация		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Нарушение функции печени, в том числе гепатит***	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожная сыпь, кожный зуд			
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Мышечные судороги			Рабдомиолиз****
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Недержание мочи			
Общие нарушения и реакции в месте введения	Головная боль	Утомляемость, боль			
Лабораторные и инструментальные данные			Незначительное повышение концентрации мышечной креатинфосфокиназы в сыворотке крови		
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций		Несчастный случай			

Примечания:

* – 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, ненормальных сновидений и кошмаров эти проявления прекратились после снижения дозы или отмены препарата.

*** – При нарушении функции печени невыясненной этиологии следует рассмотреть возможность отмены препарата Донепезил Канон.

**** – 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 подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Холинергический криз (выраженная тошнота, рвота, повышенное слюноотделение, потоотделение, брадикардия, артериальная гипотензия, угнетение дыхания, коллапс и судороги). Может развиваться мышечная слабость с угнетением функции дыхательной мускулатуры, что может стать причиной смерти.

Лечение

Симптоматическая терапия. В качестве антидота можно применять третичные антихолинергические средства, в т. ч. медленное внутривенное введение атропина: начальная доза от 1,0 до 2,0 мг внутривенно, поддерживающие дозы подбирают в зависимости от эффекта. Мониторинг жизненно важных функций.

Неизвестно, удаляются ли донепезил и/или его метаболиты при диализе (гемодиализ, перитонеальный диализ или гемофильтрация).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; средства для лечения деменции; антихолинэстеразные средства.

Код АТХ: N06DA02

Механизм действия

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.

Фармакодинамический эффект

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 невропатологических изменений не исследована.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Донепезил хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, относительная биодоступность при приеме внутрь составляет 100 %.

Максимальная концентрация (C_{max}) донепезила в плазме крови после перорального приема достигается примерно через 3–4 ч. Концентрации в плазме и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличиваются пропорционально дозе. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет примерно 70 часов, поэтому систематическое применение однократных доз приводит к постепенному достижению равновесного состояния, которое обычно достигается в течение 2–3 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.

В результате многократного приема донепезил аккумулируется в плазме крови, и его содержание повышается в 4–7 раз, устойчивая равновесная концентрация достигается в течение 15 дней. Объем распределения в состоянии устойчивого равновесия составляет 12 л/кг.

Распределение

Донепезил примерно на 95 % связывается с белками плазмы, главным образом с альбуминами (около 75 % и альфа1-кислым гликопротеином). О связи с белками плазмы активного метаболита – 6-О-десметилдонепезила неизвестно. Распределение донепезила в тканях специально не изучалось. Предполагается, что донепезил и/или его метаболиты могут сохраняться в организме более 10 дней.

Биотрансформация и элиминация

Донепезил подвергается метаболизму в печени и выводится так же, как и его метаболиты, в основном почками: 79 % дозы обнаруживается в моче и 21 % – в кале. В моче преимущественно обнаруживается донепезил. Главными продуктами метаболизма донепезила являются соединения M1 и M2 (продукты О-дезалкилирования и гидроксилирования), M11 и M12 (продукты глюкуронирования M1 и M2, соответственно), M4 (продукт гидролиза) и M6 (продукт N-окисления). Снижение концентрации донепезила в плазме крови происходит с $T_{1/2}$ около 70 ч..

Особые группы пациентов

Пол, курение не оказывает существенного влияния на концентрацию донепезила в плазме крови. Средние концентрации донепезила в плазме крови пациентов соответствуют таковым у здоровых добровольцев

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Гипролоза низкозамещенная (гидроксипропилцеллюлоза)

Крахмал кукурузный прежелатинизированный

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Пленочная оболочка таблетки – Опадрай 20А 28380 белый:

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Тальк

Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 112 или 120 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 1, 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 1, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2, 4, 7 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток, или по 1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002957)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

07 августа 2023.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.08.2023 № 14983
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Общая характеристика лекарственного препарата Донепезил Канон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.