

18.08.2015

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
АРИСЕПТ®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: АРИСЕПТ®

Международное непатентованное название: донепезил

Химическое название:

(±)-2,3-дигидро-5,6-диметокси-2-[(1-(фенилметил)-4-пиперидинил)метил]-1H-инден-1-он гидрохлорид

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка 5 мг, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: донепезила гидрохлорид 5 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 91,75 мг, крахмал кукурузный 20,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 15,0 мг, гипролоза 3,0 мг, магния стеарат 0,25 мг, пленочная оболочка Опадрай белый YS-1R-18134-A (гипромеллоза, тальк, макрогол, титана диоксид (E 171)) 5,0 мг.

Каждая таблетка 10 мг, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: донепезила гидрохлорид 10 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 183,5 мг, крахмал кукурузный 40,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 30,0 мг, гипролоза 6,0 мг, магния стеарат 0,5 мг, пленочной оболочка Опадрай желтый YS-1R-12700-A (гипромеллоза, тальк, макрогол, титана диоксид (E 171), краситель железа оксид желтый) 10,0 мг.

Описание:

Дозировка 5 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «Arisert» с одной стороны и «5» - с другой.

На поперечном срезе виден один слой. Ядро таблетки белого цвета.

Дозировка 10 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «Arisert» с одной стороны и «10» - с другой.

На поперечном срезе видны два слоя. Ядро таблетки белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: холинэстеразы ингибитор.

Код АТХ: N06DA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Донепезил – селективный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, которая является преобладающим типом холинэстеразы в головном мозге. Донепезил ингибирует этот фермент более чем в 1000 раз сильнее, чем бутирилхолинэстеразу, содержащуюся, в основном, вне ЦНС.

После однократного приема донепезила в дозах 5 мг или 10 мг в равновесном состоянии степень подавления активности ацетилхолинэстеразы, измеренная в мембранах эритроцитов после приема препарата, составляла соответственно 63,6 и 77,3%. Ингибирование ацетилхолинэстеразы в эритроцитах под действием донепезила коррелирует с изменениями оценки по шкале ADAS-cog (шкала оценки когнитивных функций при болезни Альцгеймера). Возможное влияние на нейропатологические изменения не изучалось.

Фармакокинетика

Всасывание

Донепезил хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта; относительная биодоступность при пероральном приеме составляет 100 %. Максимальная концентрация (C_{max}) донепезила в плазме достигается примерно через 3 – 4 часа после приема внутрь. Плазменные концентрации и площадь под кривой увеличиваются пропорционально дозе. Период полувыведения из плазмы составляет примерно 70 часов, поэтому систематическое применение однократных доз приводит к постепенному достижению равновесного состояния (обычно в течение 2–3 недель после начала терапии). После достижения равновесного состояния концентрация донепезила в плазме и связанные с этим фармакодинамические эффекты существенно не изменяются 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 крови, главным образом, с альбуминами (около 75%) и альфа₁-кислым гликопротеином. Сведений о связывании с белками плазмы его активного метаболита 6-О-десметилдонепезила нет. Распределение донепезила в различных тканях организма изучено недостаточно. Предполагается, что донепезил и/или его метаболиты могут сохраняться в организме дольше 10 дней.

Метаболизм и выведение

Донепезил подвергается метаболизму в печени и выводится, также 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 O-деалкилирования и гидроксирования), 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 периодом полувыведения ($T_{1/2}$), и составляет около 70 ч. Пол, раса и курение не оказывают существенного влияния на концентрацию донепезила в плазме. Средние концентрации донепезила в плазме больных соответствуют таковым у здоровых молодых добровольцев.

Показания к применению

Симптоматическое лечение деменции Альцгеймеровского типа легкой, средней и тяжелой степени.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к донепезилу, другим компонентам препарата, а также к производным пиперидина.
- Эффективность и безопасность донепезила у пациентов в возрасте до 18 лет не установлена.
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Ингибиторы холинэстеразы следует назначать с осторожностью больным с обструктивными заболеваниями легких в анамнезе (в т.ч. с бронхиальной астмой), с нарушениями ритма сердца (возможно ваготоническое действие на частоту сердечных сокращений, в частности брадикардия), при анестезии, а также больным с повышенным риском развития пептической язвы (например, больным с язвенной болезнью в анамнезе или получающим сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами), хотя при применении Арисепта® не было выявлено увеличения частоты развития пептических язв или желудочно-кишечного кровотечения (см. «Особые указания»).

Необходимо избегать одновременного применения донепезила с другими ингибиторами ацетилхолинэстеразы, агонистами или антагонистами холинергической системы.

Беременность и кормление грудью

Адекватных и контролируемых исследований безопасности применения при беременности не проводилось, поэтому применение препарата при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода. Поскольку данные по выделению донепезила с грудным молоком кормящих женщин отсутствуют, следует избегать применения препарата при кормлении грудью.

Способ применения и дозы

Внутрь, перед сном, независимо от приема пищи.

Взрослые

Лечение начинают с приема 5 мг один раз в сутки и продолжают в течение не менее 4–6 недель, чтобы достичь равновесных концентраций донепезила и определить ранний клинический эффект терапии. Через 1 месяц однократную дозу Арисепта® можно увеличить до 10 мг в сутки, что является максимальной рекомендуемой суточной дозой. Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать.

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести, а также нарушения функции почек, не оказывают существенного влияния на клиренс донепезила, поэтому этой категории больных препарат можно применять по аналогичной схеме.

Применение препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалось.

Побочное действие

Болезнь Альцгеймера легкой и умеренной степени тяжести:

Более частые (частота $\geq 5\%$ и в два раза выше, чем в группе плацебо) - диарея, тошнота, рвота, мышечные судороги, утомляемость, бессонница.

Частые (частота $\geq 5\%$ и \geq чем в группе плацебо) - головная боль, боль различной локализации, несчастные случаи, простуда, желудочно-кишечные расстройства и головокружение.

Редко – обморок, брадикардия, синоатриальная и атриовентрикулярная блокада.

Лабораторные показатели - незначительное повышение активности мышечной изоформы креатинфосфокиназы в сыворотке; каких-либо других существенных отклонений лабораторных показателей от нормы выявлено не было.

Частые – явления, развивавшиеся, не менее чем у 1/100 пациентов;

Нечастые – явления, развивавшиеся у 1/100 – 1/1000 пациентов.

Эти побочные действия не обязательно были связаны с лечением препаратом Арисепт®, и в большинстве случаев при проведении контролируемых исследований их частота была сходна с таковой в группе плацебо.

Организм в целом:

Частые: грипп, боль в грудной клетке, зубная боль;

Нечастые: лихорадка, отек лица, периорбитальный отек, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, абсцесс, флегмона, озноб, общий озноб, ощущение переполнения головы, апатия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Частые: артериальная гипертензия, расширение сосудов, фибрилляция предсердий, приливы, гипотензия;

Нечастые: стенокардия, постуральная гипотензия, инфаркт миокарда, АВ блокада (первой степени), застойная сердечная недостаточность, артериит, брадикардия, заболевание периферических сосудов, наджелудочковая тахикардия, тромбоз глубоких вен.

Со стороны пищеварительной системы:

Частые: недержание кала, желудочно-кишечное кровотечение, вздутие живота, боль в эпигастрии;

Нечастые: отрыжка, гингивит, повышение аппетита, метеоризм периодонтальный абсцесс, камни желчного пузыря, дивертикулит, слюнотечение, сухость во рту, простой герпес, гастрит, синдром раздраженной толстой кишки, отек языка, желудочный дискомфорт, гастроэнтерит, повышение активности трансаминаз, геморрой, кишечная непроходимость, сильная жажда, желтуха, мелена, полидипсия, язва 12-перстной кишки, язва желудка.

Со стороны эндокринной системы:

Нечастые: сахарный диабет, зоб.

Со стороны крови и лимфатической системы:

Нечастые: анемия, тромбоцитемия, тромбоцитопения, эозинофилия, эритропения.

Со стороны обмена веществ и питания:

Частые: дегидратация;

Нечастые: подагра, гипокалиемия, повышение уровня креатинкиназы, гипергликемия, увеличение массы тела, повышение концентрации лактатдегидрогеназы.

Со стороны скелетно-мышечной системы:

Частые: перелом кости;

Нечастые: мышечная слабость, фасцикуляции.

Со стороны нервной системы:

Частые: бред, тремор, раздражительность, парестезия, агрессия, вертиго, атаксия, повышение либидо, беспокойство, патологический крик, повышенная возбудимость, афазия;

Нечастые: инсульт, внутримозговое кровоизлияние, транзиторная ишемическая атака, эмоциональная лабильность, невралгия, озноб (локализованный), мышечный спазм, дисфория, патологическая походка, повышенный тонус мышц, гипокинезия, нейродермит, онемение (локализованное), паранойя, дизартрия, дисфагия, враждебность, снижение либидо, меланхолия, эмоциональная отгороженность, нистагм, походка большими шагами.

Со стороны дыхательной системы:

Частые: одышка, боль в горле, бронхит;

Нечастые: рвота, стекание слизи из носоглотки, пневмония, гипервентиляция, застой в легких, свистящее дыхание, гипоксия, фарингит, плеврит, коллапс легкого, апноэ во сне, храп.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Частые: зуд, профузное потоотделение, крапивница;

Нечастые: дерматит, эритема, изменение окраски кожи, гиперкератоз, алопеция, грибковый дерматит, опоясывающий лишай, гирсутизм, кожные стрии, ночная потливость, язва кожи.

Со стороны органов чувств:

Частые: катаракта, раздражение глаз, нечеткость зрения;

нечастые: сухость в глазах, глаукома, боль в ухе, звон в ушах, блефарит, снижение слуха, кровоизлияние в сетчатку, наружный отит, средний отит, неприятный привкус во рту, кровоизлияние в конъюнктиву, шум в ушах, болезнь движения, пятна перед глазами.

Со стороны мочеполовой системы:

Частые: недержание мочи, никтурия;

Нечастые: дизурия, гематурия, позывы на мочеиспускание, метроррагия, цистит, энурез, гипертрофия предстательной железы, пиелонефрит, неспособность к опорожнению мочевого пузыря, фибroadеноз молочных желез, фиброзно-кистозная мастопатия, мастит, пиурия, почечная недостаточность, вагинит.

Болезнь Альцгеймера тяжелой степени:

Наиболее частые (частота не менее 5 % и в 2 раза выше, чем в группе плацебо, в большинстве случаев эффекты можно было прогнозировать на основании холиномиметического действия донепезила): диарея, анорексия, рвота, тошнота и экхимозы. Эти нежелательные явления в большинстве случаев были преходящими, характеризовались легкой степенью выраженности, и проходили при продолжении терапии донепезилом без необходимости в изменении дозы.

Частые – явления, развивавшиеся, не менее чем у 1/100 пациентов;

Нечастые – явления, развивавшиеся у 1/100 – 1/1000 пациентов.

Эти побочные действия не обязательно были связаны с лечением препаратом Арисепт®, и в большинстве случаев при проведении контролируемых исследований их частота была сходна с таковой в группе плацебо.

Организм в целом:

Частые: боль в животе, астения, грибковая инфекция, гриппоподобный синдром;

Нечастые: аллергическая реакция, флегмона, недомогание, сепсис, отек лица, грыжа.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Частые: гипотензия, брадикардия, патологические отклонения параметров ЭКГ, сердечная недостаточность;

Нечастые: инфаркт миокарда, стенокардия, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, заболевание периферических сосудов, наджелудочковые экстрасистолы, желудочковые экстрасистолы, кардиомегалия.

Со стороны пищеварительной системы:

Частые: запор, гастроэнтерит, недержание кала, диспепсия;

Нечастые: повышение концентрации гамма-глутамилтранспептидазы, гастрит, дисфагия, периодонтит, язва желудка, периодонтальный абсцесс, метеоризм, патологическое отклонение результатов функциональных печеночных тестов, рвота, эзофагит, ректальное кровотечение.

Со стороны эндокринной системы:

Нечастые: сахарный диабет.

Со стороны крови и лимфатической системы:

Частые: анемия;

Нечастые: лейкоцитоз.

Со стороны обмена веществ и питания:

Частые: потеря массы тела, периферический отек, повышение концентрации лактатдегидрогеназы, повышение концентрации щелочной фосфатазы;

Нечастые: гиперхолестеринемия, гипокалиемия, гипогликемия, увеличение массы тела, билирубинемия, повышение концентрации азота мочевины крови, В12-дефицитная анемия, кахексия, повышение концентрации креатинина, подагра, гипонатриемия, гипопропротеинемия, железодефицитная анемия, повышение концентрации СГОТ, повышение концентрации СГПТ.

Со стороны скелетно-мышечной системы:

Частые: артрит;

Нечастые: артроз, перелом кости, артралгия, судороги нижней конечности, остеопороз, миалгия.

Со стороны нервной системы:

Частые: агитация, тревога, тремор, судороги, бродяжничество, патологическая походка;
Нечастые: апатия, вертиго, бред, патологические сновидения, инсульт, повышенное слюноотделение, атаксия, эйфория, расширение сосудов, кровоизлияние в головной мозг, церебральный инфаркт, церебральная ишемия, деменция, экстрапирамидный синдром, большой судорожный приступ, гемиплегия, повышенный тонус мышц, гипокинезия.

Со стороны дыхательной системы:

Частые: фарингит, пневмония, усиление кашля, бронхит;
Нечастые: одышка, ринит, бронхиальная астма.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Частые: сыпь, кожная язва, зуд;
Нечастые: псориаз, изменение окраски кожи, опоясывающий лишай, сухость кожи, потливость, крапивница, везикуло-буллезная сыпь.

Со стороны органов чувств:

Нечастые: конъюнктивит, глаукома, нарушение зрения, боль в ухе, расстройство слезоотделения.

Со стороны мочеполовой системы:

Частые: инфекция мочевыводящих путей, цистит, гематурия, глюкозурия;
Нечастые: вагинит, дизурия, частое мочеиспускание, альбуминурия.

Побочные действия, зарегистрированные в постмаркетинговых исследованиях:

Случаи галлюцинации, агрессивного поведения, судорог, гепатита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки и желудочно-кишечного кровотечения.

Передозировка

Симптомы: холинергический криз (выраженная тошнота, рвота, обильное слюнотечение, потливость, брадикардия, снижение артериального давления, угнетение дыхания, коллапс и судороги). Возможно усиление мышечной слабости, которая, при поражении дыхательных мышц, может привести даже к летальному исходу.

Лечение: симптоматическая терапия. В качестве антидота при передозировке Арисепта® можно использовать третичные антихолинергические средства, в частности атропин в начальной дозе 1-2 мг в/в, затем дозу подбирают в зависимости от эффекта. Неизвестно, удаляются ли донепезил и/или его метаболиты при диализе (гемодиализ, перитонеальный диализ или гемофильтрация).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Клинический опыт применения Арисепта® ограничен, поэтому врач, назначающий препарат, должен учитывать риск неизвестных до настоящего момента взаимодействий с другими средствами.

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

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

В метаболизме донепезила принимают участие изофермент цитохрома P450 - 3A4 и, в меньшей степени, 2D6. Кетоконазол и хинидин, являющиеся ингибиторами изофермента CYP3A4 и 2D6 соответственно, подавляют метаболизм донепезила. Следовательно, эти и другие ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как итраконазол и эритромицин, и ингибиторы изофермента CYP2D6, такие как флуоксетин, могут ингибировать метаболизм донепезила. У здоровых добровольцев кетоконазол повышал средние

концентрации донепезила примерно на 30%. Однако это действие было не сравнимо с действием кетоконазола на другие вещества, метаболизирующиеся при участии изофермента CYP3A4, поэтому оно вряд ли имеет клиническое значение. Применение донепезила не оказывает влияния на фармакокинетику кетоконазола.

Индукторы микросомальных ферментов печени, такие как рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкоголь могут вызвать снижение концентрации донепезила. Однако, степень такого ингибирующего или индуцирующего действия не известна, поэтому применять подобные средства в сочетании с донепезилом следует осторожно.

Донепезил может препятствовать действию препаратов, обладающих антихолинергической активностью. Кроме того, при одновременном применении, донепезил может усиливать действие суксаметония, других миорелаксантов или агонистов холинергических рецепторов и бета-адреноблокаторов, оказывающих влияние на проводимость сердца, хотя исследование *in vitro* показало, что донепезил оказывает минимальное действие на гидролиз суксаметония.

При одновременном применении других холиномиметиков и четвертичных антихолинергических препаратов, таких как гликопиррония бромид, описаны случаи атипичных изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Особые указания

Лечение должен назначать и проводить врач, имеющий опыт ведения больных с болезнью Альцгеймера. Диагноз должен быть поставлен в соответствии с общепринятыми критериями (например, DSM IV - Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам четвертого пересмотра, МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра). Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать. Если препарат перестает действовать, его следует отменить. После прекращения лечения наблюдается постепенное уменьшение действия Арисепта®, сведений о синдроме «отмены» в случае резкого прекращения приема препарата нет. Индивидуальную реакцию на терапию донепезилом гидрохлоридом предсказать невозможно. Эффективность донепезила у больных с другими типами деменции, кроме деменции Альцгеймеровского типа или другими типами нарушения памяти (например, возрастным ухудшением когнитивной функции) не изучалась.

Анестезия: донепезил является ингибитором холинэстеразы и может усиливать миорелаксацию, вызванную деполаризующими миорелаксантами во время анестезии.

Сердечно-сосудистые заболевания: вследствие своего фармакологического действия ингибиторы холинэстеразы могут оказывать ваготоническое действие на частоту сердечных сокращений (в частности, вызывать брадикардию). Потенциальная возможность такого действия может иметь важное значение для больных с синдромом слабости синусового узла или другими нарушениями наджелудочковой проводимости, такими как синоатриальная или атриовентрикулярная блокада.

Желудочно-кишечные заболевания: холиномиметики могут усиливать секрецию кислоты в желудке. При повышенном риске развития язвы, например, у больных с язвенной болезнью в анамнезе или у пациентов, получающих сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, во время лечения необходимо контролировать соответствующие симптомы. Однако, в плацебо-контролируемых исследованиях донепезила не было выявлено увеличения частоты развития пептических язв или желудочно-кишечного кровотечения.

Неврологические заболевания: полагают, что холиномиметики способны вызывать генерализованные судороги. Однако, появление судорог может быть также проявлением болезни Альцгеймера.

Заболевания легких: учитывая холиномиметическое действие ингибиторов холинэстеразы, их следует назначать с осторожностью больным с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями легких в анамнезе.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

Деменция Альцгеймеровского типа сама может сопровождаться нарушением способности к управлению автомобилем и использованию сложной техники. Кроме того, донепезил в основном, в начале лечения или при повышении дозы, может вызывать утомляемость, головокружение и судороги мышц. Лечащий врач должен решить, может ли больной с деменцией Альцгеймеровского типа во время лечения Арисептом® управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг или 10 мг;
7, 14 или 15 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги.
1 блистер по 7 таблеток , 2 блистера по 14 таблеток, 7 блистеров по 14 таблеток,
2 блистера по 15 таблеток, 4 блистера по 15 таблеток или 8 блистеров по 15 таблеток
вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности: 3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 30°C.
Хранить в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска из аптек: по рецепту

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Пфайзер Инк., США

Адрес: 235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017 США

Производитель

«Фарева Амбуаз», Франция

Зон Эндюстриэль, 29 рут дез Эндюстри, 37530 Посэ-Сюр-Сис, Франция

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер»:

123317 Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-5000

Факс: +7 (495) 287-5300