

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

СЕРВОНЕКС®
(SERVONEX®)

Склад:

діюча речовина: donepezil

1 таблетка містить донепезилгідрохлориду 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, коповідон К 28, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, Opadry II White 31G58920 (талк, титану діоксид (Е 171), гіпромелоза, поліетиленгліколь, лактози моногідрат).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби для застосування при деменції Інгібітори холінестерази. Код АТСN 06D A02.

Клінічні характеристики.

Показання. Симптоматичне лікування деменції альцгеймерівського типу легкого та середнього ступеня тяжкості.

Протипоказання. Протипоказаний хворим з відомою гіперчутливістю до донепезилу гідрохлориду, похідних піперидину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначають дорослим у початковій дозі 5 мг 1 раз на добу. Сервонек® приймати перорально увечері перед сном. Прийом у початковій дозі 5 мг 1 раз на добу продовжувати протягом 1 місяця до досягнення рівноважної концентрації донепезилу гідрохлориду та визначення раннього терапевтичного ефекту. Після клінічної оцінки одномісячного лікування дозі 5 мг 1 раз на добу доза Сервонексу може бути збільшена до 10 мг 1 раз на добу. Максимальна рекомендована добова доза – 10 мг. Застосування доз понад 10 мг 1 раз на добу не вивчалось.

Лікування слід розпочинати і продовжувати під контролем лікаря, який має досвід діагностики хвороби Альцгеймера і лікування таких пацієнтів. Захворювання необхідно діагностувати відповідно до загальноприйнятих рекомендацій (наприклад, DSM IV або ICD 10 – Міжнародна класифікація хвороб, 10-й випуск).

Терапію донепезилом можна розпочинати тільки у тому випадку, коли є особа, яка доглядає за хворим і буде постійно контролювати прийом таблеток пацієнтом.

Підтримувальну терапію можна продовжувати, доки зберігається терапевтичний ефект препарату. У зв'язку з цим слід регулярно оцінювати ефект донепезилу. Доцільність припинення лікування слід розглядати при зникненні його ефекту. Індивідуальну відповідь на донепезил передбачити неможливо. Після припинення лікування відбувається поступове зменшення сприятливих ефектів Сервонексу.

Порушення функцій нирок і печінки. Можна застосовувати загальноприйняті дози препарату для лікування хворих з порушеннями функцій нирок або з легкими чи середньої тяжкості порушеннями функцій печінки, оскільки кліренс донепезилу гідрохлориду не змінюється при цих станах.

Побічні реакції.

Основними небажаними ефектами були діарея, судоми м'язів, підвищена втомлюваність, нудота, блювання і безсоння. Критерії оцінки частоти розвитку небажаних ефектів: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10\ 000$, включаючи окремі повідомлення).

Інфекційні захворювання: поширені – нежить.

З боку обміну речовин і метаболізму: поширені – анорексія.

З боку психіки: поширені – галюцинації, стан тривоги, агресивна поведінка.

З боку нервової системи: поширені – непритомність, запаморочення, безсоння; непоширені – епілептичний напад; рідко поширені – екстрапірамідні симптоми.

З боку серця: непоширені – брадикардія; рідко поширені – синоатріальна та атріовентрикулярна блокада.

З боку травного тракту: дуже поширені – нудота, діарея; поширені – блювання, диспепсія; непоширені – виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкова кровотеча.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: рідко поширені – порушення функцій печінки, включаючи гепатит.

З боку шкіри і підшкірних тканин: поширені – висипи, свербіж.

З боку кістково-м'язової системи: поширені – судоми м'язів.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: поширені – нетримання сечі.

Загальні прояви: дуже поширені – головний біль; поширені – підвищена втомлюваність, біль.

Лабораторні дані: непоширені – незначне підвищення м'язової креатинінфосфокінази (КФК).

Травми та отруєння: поширені – травматизм.

Передозування. Передозування інгібіторів холінергази може призвести до холінергічного кризу, що характеризується вираженою нудотою, блюванням, саливацією, підвищеною пітливістю, брадикардією, артеріальною гіпотензією, пригніченням дихання, колапсом і судомами. Можлива м'язова слабкість, що наростає і може призвести до летального наслідку у випадку ураження дихальних м'язів.

Показано симптоматичне лікування. Як антидот Сервонексу при його передозуванні можуть бути застосовані антихолінергічні засоби групи третинних амінів (атропін). Рекомендується внутрішньовенне введення атропіну сульфату, дозу якого титрують до досягнення ефекту: початкова доза становить 1-2 мг внутрішньовенно, потім дозу добирають залежно від клінічного ефекту. При одночасному застосуванні інших холіноміметиків у поєднанні з антихолінергічними засобами групи четвертинних амонієвих сполук (глікопіролат) відзначені атипові зміни артеріального тиску і частоти серцевих скорочень. Невідомо, чи видаляються донепезилу гідрохлорид і/або його метаболіти при діалізі (гемодіалізі, перитонеальному діалізі або гемофільтрації).

Застосування у період вагітності або годування груддю. Сервонекс® не слід застосовувати у період вагітності. Невідомо, чи проникає донепезилу гідрохлорид у грудне молоко у людини; дослідження у жінок, які годують груддю, не проводилися. Отже, жінкам, які застосовують донепезил, слід припинити годування груддю.

Діти. Сервонекс® не рекомендується призначати дітям, оскільки безпека застосування препарату дітям не вивчалася.

Особливості застосування. Ефективність Сервонексу у хворих на тяжку деменцію Альцгеймера, з іншими типами деменції та іншими типами порушення пам'яті (наприклад, вікове погіршення когнітивної функції) не вивчалася.

Як інгібітор холінергази Сервонекс® здатен посилити міорелаксацію сукцинілхолінового типу під час наркозу. Інгібітори холінергази можуть давати ваготонічні ефекти на частоту серцевих скорочень (наприклад, брадикардію). Можливість подібних порушень має особливе значення у хворих із синдромом слабкості синусового вузла або іншими порушеннями надшлуночкової провідності типу синоатріальної або атріовентрикулярної блокади.

Необхідно уважно спостерігати за хворими, у яких є ризик розвитку виразки, наприклад, пацієнтів з виразковою хворобою в анамнезі або хворих, які одержують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). У той же час у дослідженнях донепезилу не спостерігалось збільшення частоти виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі порівняно з плацебо.

Припускають, що антихолінергазні препарати можуть спричиняти гостру затримку сечі, хоча клінічні дослідження не виявили цього ефекту.

Антихолінестеразні препарати можуть також спричинити генералізовані судоми. Однак поява судом у період прийому препарату може бути проявом хвороби Альцгеймера. Враховуючи холіноміметичну дію інгібіторів холінестерази, донепезил слід призначати з обережністю хворим на бронхіальну астму або обструктивні захворювання легень.

Слід уникати застосування препарату з іншими інгібіторами ацетилхолінестерази, агоністами або антагоністами холінергічної системи.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не можна застосовувати препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Деменція альцгеймерівського типу може супроводжуватися порушенням здатності керування автотранспортом і складною технікою. Крім того, донепезил в основному на початку лікування чи при збільшенні дози, може спричинити підвищену втомлюваність, запаморочення і судоми. Питання про керування автотранспортом та складними механізмами має вирішувати лікар після оцінки індивідуальної реакції пацієнта.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій .

Донепезил не інгібує метаболізм теофіліну, варфарину, циметидину, дигоксину. Одночасний прийом дигоксину, циметидину не впливає на метаболізм донепезилу. У метаболізмі донепезилу бере участь ізофермент цитохрому P450 3A4 і меншою мірою – 2D6. Кетоконазол і хінідин є інгібіторами цих ізоферментів, за рахунок чого вони пригнічують метаболізм донепезилу. Також на метаболізм донепезилу можуть впливати й інші препарати, що інгібують ці ферменти, наприклад траконазол, еритроміцин, флуоксетин. У здорових добровольців кетоконазол підвищував рівень плазмової концентрації донепезилу на 30 %. Однак це навряд чи впливає на клінічні ефекти.

Одночасний прийом донепезилу не впливає на фармакокінетику кетоконозолу.

Індуктори ферментів, такі як рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін і етанол, можуть знижувати рівень донепезилу. Однак ступінь зниження нез'ясований, тому застосовувати ці препарати одночасно слід з обережністю.

Донепезил може чинити дію на препарати, що мають антихолінергічну активність. Крім того, при одночасному застосуванні донепезил може посилювати дію сукцинілхоліну та інших міорелаксантів або агоністів холінергічних рецепторів і бета-блокаторів, що впливають на провідність серця.

При одночасному застосуванні з донепезилом інших холіноміметиків і четвертинних антихолінергічних препаратів, таких як глікопіролат, були описані випадки атипичних змін артеріального тиску і частоти серцевих скорочень.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Селективний та оборотний інгібітор ацетилхолінестерази, що є основним типом холінестерази у головному мозку. Інгібуючи холінестеразу у головному мозку, донепезил блокує розпад ацетилхоліну, що здійснює передачу нервового збудження у ЦНС. Донепезил інгібує ацетилхолінестеразу більш ніж у 1000 разів сильніше, ніж бутирилхолінестеразу, що міститься у структурах, розташованих здебільшого поза центральною нервовою системою.

Після одноразового прийому донепезилу у дозах 5 мг або 10 мг ступінь пригнічення активності ацетилхолінестерази оцінюється у мембранах еритроцитів і становить 63,6 % та 77,3 % відповідно.

Інгібування ацетилхолінестерази в еритроцитах під дією донепезилу корелює зі змінами шкали ADAS-cog (шкала оцінки когнітивних функцій при хворобі Альцгеймера).

Фармакокінетика. Максимальна концентрація у плазмі крові досягає піка приблизно через 3-4 години після прийому препарату. Концентрації у плазмі крові і площа під фармакокінетичною кривою підвищуються пропорційно до дози. Період напіввиведення становить близько 70 годин, тому повторне застосування препарату 1 раз на день поступово призводить до рівноважного стану, що досягається протягом 3 тижнів від початку терапії. У рівноважному стані концентрація донепезилу гідрохлориду у плазмі крові і відповідна фармакодинамічна активність незначною мірою змінюються протягом дня. Їжа не впливає на всмоктування донепезилу гідрохлориду.

Донепезил зв'язується з білками плазми крові приблизно на 95 %. Розподіл донепезилу у різних тканинах вивчений недостатньо. Теоретично донепезил та його метаболіти можуть залишатися в організмі до 10 діб. *Метаболізм/виведення.* Донепезилу гідрохлорид виводиться із сечею в незміненому вигляді і зазнає біотрансформації системою цитохрому P450 з утворенням численних метаболітів; деякі з них не встановлені.

Після одноразового введення 5 мг донепезилу гідрохлориду, міченого ¹⁴C, частка незміненого донепезилу гідрохлориду у плазмі крові становить 30 % введеної дози, 6-О-десметилдонепезилу – 11 % (єдиний метаболіт, що має схожу активність з донепезилу гідрохлоридом), донепезил-цис-N-оксиду – 9 %, 5-О-десметилдонепезилу – 7 % і глюкуронового кон'югату 5-О-десметилдонепезилу – 3 %.

Приблизно 57 % введеної радіоактивної дози виявлено в сечі (17 % у вигляді незміненого донепезилу) і 14,5 % було виявлено у калі; це свідчило про те, що первинними шляхами виведення препарату є біотрансформація і екскреція із сечею. Відомостей про можливість ентерониркової рециркуляції донепезилу гідрохлориду та/або будь-якого його метаболіту немає. Зниження концентрації донепезилу гідрохлориду у плазмі крові відбувається з періодом напіввиведення приблизно 70 годин.

Середні рівні донепезилу у плазмі крові хворих відповідають таким у здорових молодих добровольців. Порушення функції печінки легкого і середнього ступеня, а також порушення функції нирок не впливають суттєво на кліренс донепезилу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, гладенькі з обох боків.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері. По 2 блістери в картонній упаковці.

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД.

KUSUM HEALTHCARE PVT. LTD.

Місцезнаходження.

СП 289 (A), РІСКО Індл. Ареа, Чопанкі, Бхіваді (Радж.), Індія.

SP 289 (A), RISCO Indl. Area, Chopanki, Bhiwadi (Raj) India