

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СЕРВОНЕКС®

(SERVONEX®)

Склад:

діюча речовина: donepezil;

1 таблетка містить донепезилу гідрохлориду 5 мг або 10 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група.

Засоби для застосування при деменції. Інгібітори холінестерази. Код АТХ N06D A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Донепезилу гідрохлорид є специфічним оборотним інгібітором ацетилхолінестерази, яка є основним типом холінестерази у головному мозку. В умовах *in vitro* було показано, що здатність донепезилу гідрохлориду гальмувати активність цього ферменту в 1000 разів перевищує його здатність гальмувати активність бутирилхолінестерази, яка здебільшого знаходиться за межами центральної нервової системи.

Деменція при хворобі Альцгеймера

У пацієнтів із хворобою Альцгеймера, введення донепезилу у дозі 5 мг або 10 мг 1 раз на добу після досягнення рівноважної концентрації призводило до пригнічення активності ацетилхолінестерази (яку визначали у клітинній мембрані еритроцитів) відповідно на 63,6 % та

77,3 %. Було показано, що гальмування ацетилхолінестерази в еритроцитах за допомогою донепезилу гідрохлориду корелювало зі змінами результатів за шкалою ADAS-cog (шкала для оцінки когнітивної функції при хворобі Альцгеймера), яка є чутливою шкалою, що дозволяє перевірити деякі аспекти когнітивної функції. Здатність донепезилу гідрохлориду змінювати перебіг основних невропатологічних синдромів не вивчали. Тому неможливо оцінити вплив донепезилу на прогресування цього захворювання.

Ефективність лікування донепезилом деменції було продемонстровано у чотирьох плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю 6 місяців та 1 рік. Показано, що донепезил викликав залежне від дози статистично достовірне збільшення відносної кількості пацієнтів, у яких виникала реакція на лікування, визначена за відповідними шкалами оцінки когнітивної функції (шкала ADAS-Cog), стану пацієнта (шкала CIBIC показник загальної функції) та повсякденної активності при клінічних ознаках деменції.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального застосування максимальна концентрація у плазмі крові C_{max} досягається приблизно через 3-4 години. Концентрація у плазмі крові та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) підвищуються пропорційно до дози. Кінцевий період напіввиведення становить приблизно 70 годин, тому багаторазове введення з частотою 1 раз на добу призводить до поступового досягнення рівноважної концентрації. Приблизно рівноважна концентрація досягається у межах 3 тижнів після початку лікування. Після досягнення рівноважного стану концентрація донепезилу гідрохлориду та пов'язана з цим фармакодинамічна активність майже не змінюються протягом усієї доби.

Їжа не впливає на абсорбцію донепезилу гідрохлориду.

Розподіл

З білками плазми зв'язується приблизно 95 % донепезилу гідрохлориду. Ступінь зв'язування з білками плазми активного метаболіту 6-О-десметилдонепезилу невідомий. Розподіл донепезилу гідрохлориду у різних тканинах організму детально не вивчали. Проте при проведенні дослідження балансу маси з участю здорових чоловіків-добровольців було показано, що через 240 годин після одноразового введення 5 мг ^{14}C -міченого донепезилу гідрохлориду приблизно 28 % мітки залишалось не відновленою. Це свідчить про те, що донепезилу гідрохлорид і/або його метаболіти можуть залишатися в організмі протягом більше 10 днів.

Метаболізм/екскреція

Донепезилу гідрохлорид може як виділятися у незміненому стані разом із сечею, так і наражатися на метаболічний розпад у печінці за допомогою ізоферментів системи цитохрому P450 з утворенням багатьох метаболітів, серед яких ідентифіковані були не всі метаболіти. Після одноразового введення 5 мг ^{14}C -міченого донепезилу гідрохлориду радіоактивність плазми, виражена як відсоток від введеної дози, була зумовлена переважно інтактним донепезилу гідрохлоридом (30 %), 6-О-десметилдонепезилом (11 %, єдиний метаболіт, який проявляє таку саму активність, що й донепезилу гідрохлорид), донепезил-цис-N-оксидом (9 %), 5-О-десметилдонепезилом (7 %) і глюкуронідним кон'югатом 5-О-десметил-донепезилу (3 %). Приблизно 57 % від загальної введеної радіоактивності відновлювалось у сечі (17 % - у вигляді незміненого донепезилу) і 14,5 % відновлювалось у калі, вказуючи на те, що основними шляхами виведення є біотрансформація та екскреція із сечею. Ознаки, які б вказували на

рециркуляцію донепезилу гідрохлориду та/або будь-яких його метаболітів в enteroгепатичній системі, не відзначались.

Зменшення концентрації донепезилу у плазмі крові відбувається при періоді напіввиведення приблизно 70 годин.

Стать, раса та історія куріння не чинили клінічно значущого впливу на концентрацію донепезилу гідрохлориду у плазмі крові. Фармакокінетику донепезилу формально не вивчали у здорових добровольців літнього віку або у пацієнтів із хворобою Альцгеймера або судинною деменцією. Проте середня концентрація у плазмі крові хворих людей добре узгоджувалась із концентрацією у плазмі крові молодих здорових добровольців.

У пацієнтів зі слабо або помірно вираженими порушеннями функції печінки збільшувалася рівноважна концентрація донепезилу, при цьому AUC збільшувалася на 48 %, а середня $C_{\max}$ збільшувалась на 39 % (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Донепезилу гідрохлорид та/або будь-які його метаболіти не гальмують метаболізм теофіліну, варфарину, циметидину або дигоксину у людини. Одночасний прийом дигоксину або циметидину не впливає на метаболізм донепезилу гідрохлориду. У дослідженнях в умовах *in vitro* було показано, що ізоферменти системи цитохрому P450, зокрема ізофермент 3A4 та з меншою мірою ізофермент 2D6, беруть активну участь у метаболізмі донепезилу. У дослідженнях для вивчення лікарської взаємодії в умовах *in vitro* було показано, що кетоконазол і хінідин, які є інгібіторами відповідно ізоферментів CYP3A4 і 2D6, гальмують метаболізм донепезилу. Тому ці та інші інгібітори ізоферменту CYP3A4, наприклад ітраконазол та еритроміцин, а також інгібітори ізоферменту CYP2D6, наприклад флюоксетин, можуть гальмувати метаболізм донепезилу. У дослідженні з участю здорових добровольців кетоконазол підвищував середню концентрацію донепезилу у крові приблизно на 30 %.

Індуктори ферментів, наприклад рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін та алкоголь, можуть

знижувати концентрацію донепезилу в крові. Ступінь індукуючої або гальмуючої дії залишається невідомим, тому слід з обережністю застосовувати такі комбінації препаратів.

Донепезилу гідрохлорид може впливати на препарати з антихолінергічною активністю. Крім того, може проявлятися синергічна активність при одночасному прийомі таких препаратів як сукцинілхолін, інші нейром'язові блокатори, холінергічні агоністи або бета-блокатори, які 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.

Повідомлялося про випадки подовження інтервалу QTc та *torsade de pointes* при застосуванні донепезилу. Рекомендується бути обережним при застосуванні донепезилу одночасно з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QTc, — може знадобитися клінічний моніторинг (ЕКГ). Нижче вказані приклади таких лікарських засобів:

- антиаритмічні засоби IA класу (наприклад, хінідин);
- антиаритмічні засоби III класу (наприклад, аміодарон, соталол);
- деякі антидепресанти (наприклад, циталопрам, есциталопрам, амітриптилін);
- інші антипсихотичні засоби (наприклад, похідні фенотіазину, сертиндол, пімозид, зипразидон);
- деякі антибіотики (наприклад, кларитроміцин, еритроміцин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Особливості застосування.

Застосування донепезилу при деменції у пацієнтів із хворобою Альцгеймера у тяжкій формі, при інших видах деменції або інших видах погіршення пам'яті (наприклад, при віковому погіршенні когнітивної функції) не вивчали.

Анестезія

Донепезил як інгібітор холінестерази може посилювати розслаблення м'язів сукцинілхолінового типу під час анестезії.

Серцево-судинні порушення

Інгібітори холінестерази через свою фармакологічну дію можуть виявляти ваготонічний вплив на частоту серцевих скорочень (наприклад, викликати брадикардію). Такий вплив може бути особливо важливим для пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла або іншими порушеннями надшлуночкової провідності, наприклад із синоатріальною або атріовентрикулярною блокадою.

Були зафіксовані випадки синкопе та судомних нападів. При обстеженні таких пацієнтів потрібно враховувати можливість блокади провідності або довгих пауз синусового вузла.

У післяреєстраційний період повідомлялося про подовження інтервалу QTc та *torsade de*

pointes (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Рекомендується з обережністю застосовувати пацієнтам, у яких в особистому чи сімейному анамнезі наявне подовження інтервалу QTc, пацієнтам, які застосовують **лікарські засоби**, що впливають на інтервал QTc, пацієнтам із захворюваннями серця (наприклад, некомпенсована серцева недостатність, нещодавній інфаркт міокарда, брадиаритмія) або з електролітними порушеннями (гіпокаліємія, гіпомагніємія). Може **знадобитися** клінічний моніторинг (ЕКГ).

Шлунково-кишкові порушення

Потрібно ретельно контролювати симптоми у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку виразок, наприклад у пацієнтів із виразковою хворобою в анамнезі або у пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Проте у клінічних дослідженнях із застосуванням донепезилу не спостерігалось збільшення частоти проявів виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі порівняно із застосуванням плацебо.

Сечостатева система

Холіноміметики можуть спричиняти обструкцію нижньої частини сечового міхура, хоча у клінічних дослідженнях із застосуванням донепезилу такі порушення не спостерігались.

Неврологічні порушення

Судоми. Вважають, що холіноміметики мають деяку здатність спричиняти генералізовані судоми. Проте такі напади також можуть бути проявом самої хвороби Альцгеймера.

Холіноміметики мають здатність посилювати або спричиняти екстрапірамідні симптоми.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС)

ЗНС – потенційно небезпечний для життя стан, що характеризується гіпертермією, м'язовою ригідністю, розладами вегетативної нервової системи, порушенням свідомості та підвищенням рівнів сироваткової креатинфосфокінази, який, як повідомлялося, виникає дуже рідко у зв'язку із застосуванням донепезилу, особливо у пацієнтів, які паралельно отримують нейролептики. Додаткові ознаки можуть включати міоглобінурію (рабдоміоліз) і гостру ниркову недостатність. Якщо у пацієнта розвинулися ознаки та симптоми, які вказують на ЗНС або стани з незрозумілою високою температурою без додаткових клінічних проявів ЗНС, лікування необхідно припинити.

Захворювання легенів

Інгібітори холінестерази через їх холіноміметичний вплив потрібно призначати з обережністю пацієнтам із бронхіальною астмою або обструктивним захворюванням легенів в анамнезі

Донепезил не рекомендується приймати разом з іншими інгібіторами ацетилхолінестерази, агоністами або антагоністами холінергічної системи.

Значні порушення функції печінки:

Дані для пацієнтів зі значними порушеннями функції печінки відсутні.

Летальність у клінічних дослідженнях із судинною деменцією

У дослідженнях при застосуванні донепезилу гідрохлориду у пацієнтів із судинною деменцією частота летальних випадків у кількісному відношенні була вищою, ніж у групі застосування плацебо, проте ця різниця не була статистично достовірною. Більшість летальних наслідків у пацієнтів, які приймали або донепезилу гідрохлорид, або плацебо, була спричинена різними судинними станами, яких можна очікувати у людей літнього віку з існуючим судинним захворюванням. При аналізі всіх серйозних нелетальних і летальних судинних явищ не відзначалася різниця у частоті цих явищ між групами застосування донепезилу гідрохлориду та плацебо.

Летальність у дослідженнях при хворобі Альцгеймера

У дослідженнях при хворобі Альцгеймера, а також при об'єднанні цих досліджень при хворобі Альцгеймера з іншими дослідженнями при деменції, включаючи дослідження при судинній деменції, частота летальних наслідків у групах застосування плацебо у кількісному відношенні перевищувала частоту у групах застосування донепезилу гідрохлориду.

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Достовірні дані щодо застосування донепезилу вагітним жінкам відсутні.

В експериментах на тваринах не відзначався тератогенний ефект, але виникали ознаки токсичності у пери- та постнатальному періоді. Потенційний ризик для людини залишається невідомим.

Донепезил не рекомендується застосовувати протягом періоду вагітності за винятком випадків крайньої необхідності.

Період годування груддю

Донепезил проникає у молоко щурів. Дослідження з участю жінок у період годування груддю не проводили, тому залишається невідомим, чи проникає донепезилу гідрохлорид у грудне молоко жінок. Отже, у період лікування донепезилом жінкам слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Донепезил чинить незначний або помірний вплив на здатність керувати автомобілем і використовувати інші механічні засоби.

Деменція Альцгеймерівського типу може зумовлювати погіршення здатності керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Крім того, донепезил може викликати стомлюваність, запаморочення та судоми м'язів, особливо на початку лікування або при збільшенні дози. У період лікування донепезилом лікар повинен регулярно оцінювати здатність пацієнтів керувати автомобілем або використовувати складні механічні пристрої.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Лікування починають з дози 5 мг на добу (при застосуванні 1 раз на добу). Сервонекс® потрібно приймати внутрішньо ввечері, безпосередньо перед сном. У разі порушень сну, включаючи незвичайні сновидіння, кошмари або безсоння (див. розділ «Побічні реакції»), можна розглянути можливість прийому Сервонексу вранці.

Дозу 5 мг на добу слід застосовувати принаймні протягом 1 місяця, щоб можна було оцінити ранню клінічну реакцію на лікування та досягти рівноважних концентрацій донепезилу у плазмі крові. Після клінічної оцінки лікування у дозі 5 мг на добу протягом 1 місяця дозу препарату можна збільшити до 10 мг на добу (при застосуванні 1 раз на добу). Максимальна рекомендована добова доза становить 10 мг. Дози, що перевищують 10 мг на добу, не вивчали.

Лікування повинен починати та контролювати лікар – спеціаліст у галузі діагностики та лікування деменції при хворобі Альцгеймера. Діагноз потрібно ставити відповідно до загальноприйнятих рекомендацій (наприклад, DSM IV, ICD 10). Лікування донепезилом можна розпочинати тільки у тому разі, якщо у пацієнта є помічник, який буде регулярно контролювати прийом цього препарату пацієнтом. Підтримуюче лікування можна продовжувати, поки у пацієнта спостерігається терапевтичний ефект. Тому потрібно регулярно повторно оцінювати клінічні переваги лікування донепезилом. Припиняти лікування потрібно тоді, коли терапевтичний ефект більше не спостерігається. Індивідуальну реакцію на донепезил не можна передбачити.

Після припинення лікування позитивний ефект донепезилу поступово зменшується.

Порушення функції нирок і печінки

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок можна застосовувати таку саму схему дозування, оскільки таке порушення не впливає на кліренс донепезилу гідрохлориду.

Через можливе збільшення системної дії при слабкому або помірному порушенні функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика») збільшувати дозу потрібно залежно від індивідуальної переносимості. Для пацієнтів зі значними порушеннями функції печінки не було отримано даних.

Діти.

Сервонекс® не рекомендується призначати дітям віком до 18 років.

Передозування.

Передозування інгібіторів холінестерази може призводити до холінергічного кризу, який характеризується сильною нудотою, блюванням, слинотечею, підвищеним потовиділенням, брадикардією, артеріальною гіпотензією, пригніченням дихання, колапсом та судомми. Може з'являтися м'язова слабкість, яка може спричинити летальний наслідок, якщо будуть уражені дихальні м'язи.

Як і у випадку передозування будь-яким іншим препаратом, слід вжити загальні підтримуючі заходи. При передозуванні донепезилом як антидот можна застосовувати третинні антихолінергічні засоби, наприклад атропін. Рекомендується провести внутрішньовенне введення атропіну сульфату, дозу якого поступово збільшувати до досягнення терапевтичного ефекту: початкова доза становить 1-2 мг внутрішньовенно, а наступні дози підбирати на підставі клінічної реакції. При застосуванні інших холіноміметиків, які вводили разом із четвертинними антихолінергічними препаратами, наприклад глікопіролатом, відзначалися атипові реакції з боку артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Здатність виводити донепезилу гідрохлорид та/або його метаболіти шляхом діалізу (гемодіаліз, перитонеальний діаліз або гемофільтрація) залишається невідомою.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними ефектами є діарея, м'язові спазми, підвищена втомлюваність, нудота, блювання та безсоння.

В осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості.

Нижче наводяться побічні реакції, які відзначалися, за системами органів та частотою їх виникнення. Частота побічних реакцій визначена таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), частота невідома (не можна встановити на основі наявних даних).

Інфекції та інвазії

Часто: застуда.

Метаболічні та аліментарні розлади

Часто: анорексія.

З боку психіки

Часто: галюцинації**, ажитація**, агресивна поведінка**, порушення сну**, нічні кошмари**;

Невідомо: підвищення лібідо, гіперсексуальність.

З боку нервової системи

Часто: синкопе*, запаморочення, безсоння;

Нечасто: судоми*;

Рідко: екстрапірамідні симптоми;

Дуже рідко: злоякісний нейролептичний синдром;

Невідомо: плевротонус (синдром Піза).

З боку серцево-судинної системи

Нечасто: брадикардія;

Рідко: синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада;

Частота невідома: поліморфна шлуночкова тахікардія, включаючи *torsade de pointes*; подовження інтервалу QT на ЕКГ.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: нудота, діарея;

Часто: блювання, диспепсія;

Нечасто: шлунково-кишкова кровотеча, виразки шлунка та дванадцяти-палої кишки, гіперсалівація.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Рідко: печінкова дисфункція, в тому числі гепатит***.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

Часто: висипання, свербіж.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:

Часто: м'язові судоми;

Дуже рідко: рабдоміоліз****.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

Часто: нетримання сечі.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату:

Дуже часто: головний біль;

Часто: підвищена втомлюваність, біль.

Результати обстеження:

Нечасто: незначне підвищення сироваткової концентрації м'язової креатинінфосфокінази.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення:

Часто: нещасні випадки, включаючи падіння.

*При обстеженні пацієнтів з приводу синкопе або судом слід розглянути можливість серцевої блокади або тривалих синусових пауз (див. розділ «Особливості застосування»).

**Повідомлення про галюцинації, збудження та агресивну поведінку, що минали після зменшення дози або відміни препарату.

***У випадках печінкової дисфункції, яка не пояснюється очевидними причинами, слід розглянути можливість припинення лікування донепезилом.

****Про рабдоміоліз повідомляли незалежно від злоякісного нейролептичного синдрому та тісного тимчасового зв'язку з початком лікування донепезилом та підвищенням дози.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у 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 виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/
SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СЕРВОНЕКС®

(SERVONEX®)

Склад:

діюча речовина: donepezil;

1 таблетка містить донепезилу гідрохлориду 5 мг або 10 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група.

Засоби для застосування при деменції. Інгібітори холінестерази. Код АТХ N06D A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Донепезилу гідрохлорид є специфічним оборотним інгібітором ацетилхолінестерази, яка є основним типом холінестерази у головному мозку. В умовах *in vitro* було показано, що здатність донепезилу гідрохлориду гальмувати активність цього ферменту в 1000 разів перевищує його здатність гальмувати активність бутирилхолінестерази, яка здебільшого знаходиться за межами центральної нервової системи.

Деменція при хворобі Альцгеймера

У пацієнтів із хворобою Альцгеймера, введення донепезилу у дозі 5 мг або 10 мг 1 раз на добу після досягнення рівноважної концентрації призводило до пригнічення активності ацетилхолінестерази (яку визначали у клітинній мембрані еритроцитів) відповідно на 63,6 % та 77,3 %. Було показано, що гальмування ацетилхолінестерази в еритроцитах за допомогою донепезилу гідрохлориду корелювало зі змінами результатів за шкалою ADAS-cog (шкала для оцінки когнітивної функції при хворобі Альцгеймера), яка є чутливою шкалою, що дозволяє перевірити деякі аспекти когнітивної функції. Здатність донепезилу гідрохлориду змінювати перебіг основних невропатологічних синдромів не вивчали. Тому неможливо оцінити вплив донепезилу на прогресування цього захворювання.

Ефективність лікування донепезилом деменції було продемонстровано у чотирьох плацебо-контрольованих дослідженнях тривалістю 6 місяців та 1 рік. Показано, що донепезил викликав залежне від дози статистично достовірне збільшення відносної кількості пацієнтів, у яких виникала реакція на лікування, визначена за відповідними шкалами оцінки когнітивної функції (шкала ADAS-Cog), стану пацієнта (шкала CIBIC показник загальної функції) та повсякденної активності при клінічних ознаках деменції.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального застосування максимальна концентрація у плазмі крові $C_{\max}$ досягається приблизно через 3-4 години. Концентрація у плазмі крові та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) підвищуються пропорційно до дози. Кінцевий період напіввиведення становить приблизно 70 годин, тому багаторазове введення з частотою 1 раз на добу призводить до поступового досягнення рівноважної концентрації. Приблизно рівноважна концентрація досягається у межах 3 тижнів після початку лікування. Після досягнення рівноважного стану концентрація донепезилу гідрохлориду та пов'язана з цим фармакодинамічна активність майже не змінюються протягом усієї доби.

Їжа не впливає на абсорбцію донепезилу гідрохлориду.

Розподіл

З білками плазми зв'язується приблизно 95 % донепезилу гідрохлориду. Ступінь зв'язування з білками плазми активного метаболіту 6-О-десметилдонепезилу невідомий. Розподіл донепезилу гідрохлориду у різних тканинах організму детально не вивчали. Проте при проведенні дослідження балансу маси з участю здорових чоловіків-добровольців було показано, що через 240 годин після одноразового введення 5 мг ^{14}C -міченого донепезилу гідрохлориду приблизно

28 % мітки залишалося не відновленою. Це свідчить про те, що донепезилу гідрохлорид і/або його метаболіти можуть залишатися в організмі протягом більше 10 днів.

Метаболізм/екскреція

Донепезилу гідрохлорид може як виділятися у незміненому стані разом із сечею, так і наражатися на метаболічний розпад у печінці за допомогою ізоферментів системи цитохрому Р450 з утворенням багатьох метаболітів, серед яких ідентифіковані були не всі метаболіти. Після одноразового введення 5 мг ¹⁴С-міченого донепезилу гідрохлориду радіоактивність плазми, виражена як відсоток від введеної дози, була зумовлена переважно інтактним донепезилу гідрохлоридом (30 %), 6-О-десметилдонепезилом (11 %, єдиний метаболіт, який проявляє таку саму активність, що й донепезилу гідрохлорид), донепезил-цис-*N*-оксидом (9 %), 5-О-десметилдонепезилом (7 %) і глюкуронідним кон'югатом 5-О-десметил-донепезилу (3 %). Приблизно 57 % від загальної введеної радіоактивності відновлювалось у сечі (17 % - у вигляді незміненого донепезилу) і 14,5 % відновлювалось у калі, вказуючи на те, що основними шляхами виведення є біотрансформація та екскреція із сечею. Ознаки, які б вказували на рециркуляцію донепезилу гідрохлориду та/або будь-яких його метаболітів в ентерогепатичній системі, не відзначались.

Зменшення концентрації донепезилу у плазмі крові відбувається при періоді напіввиведення приблизно 70 годин.

Стать, раса та історія куріння не чинили клінічно значущого впливу на концентрацію донепезилу гідрохлориду у плазмі крові. Фармакокінетику донепезилу формально не вивчали у здорових добровольців літнього віку або у пацієнтів із хворобою Альцгеймера або судинною деменцією. Проте середня концентрація у плазмі крові хворих людей добре узгоджувалась із концентрацією у плазмі крові молодих здорових добровольців.

У пацієнтів зі слабо або помірно вираженими порушеннями функції печінки збільшувалася рівноважна концентрація донепезилу, при цьому AUC збільшувалася на 48 %, а середня $C_{\max}$ збільшувалась на 39 % (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Донепезилу гідрохлорид та/або будь-які його метаболіти не гальмують метаболізм теофіліну, варфарину, циметидину або дигоксину у людини. Одночасний прийом дигоксину або циметидину не впливає на метаболізм донепезилу гідрохлориду. У дослідженнях в умовах *in vitro* було показано, що ізоферменти системи цитохрому P450, зокрема ізофермент 3A4 та з меншою мірою ізофермент 2D6, беруть активну участь у метаболізмі донепезилу. У дослідженнях для вивчення лікарської взаємодії в умовах *in vitro* було показано, що кетоконазол і хінідин, які є інгібіторами відповідно ізоферментів CYP3A4 і 2D6, гальмують метаболізм донепезилу. Тому ці та інші інгібітори ізоферменту CYP3A4, наприклад ітраконазол та еритроміцин, а також інгібітори ізоферменту CYP2D6, наприклад флюоксетин, можуть гальмувати метаболізм донепезилу. У дослідженні з участю здорових добровольців кетоконазол підвищував середню концентрацію донепезилу у крові приблизно на 30 %.

Індуктори ферментів, наприклад рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін та алкоголь, можуть знижувати концентрацію донепезилу в крові. Ступінь індукуючої або гальмуючої дії залишається невідомим, тому слід з обережністю застосовувати такі комбінації препаратів.

Донепезилу гідрохлорид може впливати на препарати з антихолінергічною активністю. Крім того, може проявлятися синергічна активність при одночасному прийомі таких препаратів як сукцинілхолін, інші нейром'язові блокатори, холінергічні агоністи або бета-блокатори, які впливають на провідність серця.

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

Повідомлялося про випадки подовження інтервалу QTc та *torsade de pointes* при застосуванні донепезилу. Рекомендується бути обережним при застосуванні донепезилу одночасно з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QTc, — може знадобитися клінічний моніторинг (ЕКГ). Нижче вказані приклади таких лікарських засобів:

- антиаритмічні засоби IA класу (наприклад, хінідин);
- антиаритмічні засоби III класу (наприклад, аміодарон, соталол);
- деякі антидепресанти (наприклад, циталопрам, есциталопрам, амітриптилін);
- інші антипсихотичні засоби (наприклад, похідні фенотіазину, сертиндол, пімозид, зипразидон);
- деякі антибіотики (наприклад, кларитроміцин, еритроміцин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Особливості застосування.

Застосування донепезилу при деменції у пацієнтів із хворобою Альцгеймера у тяжкій формі, при інших видах деменції або інших видах погіршення пам'яті (наприклад, при віковому погіршенні когнітивної функції) не вивчали.

Анестезія

Донепезил як інгібітор холінестерази може посилювати розслаблення м'язів сукцинілхолінового типу під час анестезії.

Серцево-судинні порушення

Інгібітори холінестерази через свою фармакологічну дію можуть виявляти ваготонічний вплив на частоту серцевих скорочень (наприклад, викликати брадикардію). Такий вплив може бути особливо важливим для пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла або іншими порушеннями надшлуночкової провідності, наприклад із синоатріальною або атріовентрикулярною блокадою.

Були зафіксовані випадки синкопе та судомних нападів. При обстеженні таких пацієнтів потрібно враховувати можливість блокади провідності або довгих пауз синусового вузла.

У післяреєстраційний період повідомлялося про подовження інтервалу QTc та *torsade de pointes* (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Рекомендується з обережністю застосовувати пацієнтам, у яких в особистому чи сімейному анамнезі наявне подовження інтервалу QTc, пацієнтам, які застосовують **лікарські засоби**, що впливають на інтервал QTc, пацієнтам із захворюваннями серця (наприклад, некомпенсована серцева недостатність, нещодавній інфаркт міокарда, брадиаритмія) або з електролітними порушеннями (гіпокаліємія, гіпомагніємія). Може **знадобитися** клінічний моніторинг (ЕКГ).

Шлунково-кишкові порушення

Потрібно ретельно контролювати симптоми у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку виразок, наприклад у пацієнтів із виразковою хворобою в анамнезі або у пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Проте у клінічних дослідженнях із застосуванням донепезилу не спостерігалось збільшення частоти проявів виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі порівняно із застосуванням плацебо.

Сечостатева система

Холіноміметики можуть спричиняти обструкцію нижньої частини сечового міхура, хоча у клінічних дослідженнях із застосуванням донепезилу такі порушення не спостерігались.

Неврологічні порушення

Судоми. Вважають, що холіноміметики мають деяку здатність спричиняти генералізовані судоми. Проте такі напади також можуть бути проявом самої хвороби Альцгеймера.

Холіноміметики мають здатність посилювати або спричиняти екстрапірамідні симптоми.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС)

ЗНС – потенційно небезпечний для життя стан, що характеризується гіпертермією, м'язовою ригідністю, розладами вегетативної нервової системи, порушенням свідомості та підвищенням рівнів сироваткової креатинфосфокінази, який, як повідомлялося, виникає дуже рідко у зв'язку із застосуванням донепезилу, особливо у пацієнтів, які паралельно отримують нейролептики. Додаткові ознаки можуть включати міоглобінурію (рабдоміоліз) і гостру ниркову недостатність. Якщо у пацієнта розвинулися ознаки та симптоми, які вказують на ЗНС або стани з незрозумілою високою температурою без додаткових клінічних проявів ЗНС, лікування

необхідно припинити.

Захворювання легенів

Інгібітори холінестерази через їх холіноміметичний вплив потрібно призначати з обережністю пацієнтам із бронхіальною астмою або обструктивним захворюванням легенів в анамнезі

Донепезил не рекомендується приймати разом з іншими інгібіторами ацетилхолінестерази, агоністами або антагоністами холінергічної системи.

Значні порушення функції печінки:

Дані для пацієнтів зі значними порушеннями функції печінки відсутні.

Летальність у клінічних дослідженнях із судинною деменцією

У дослідженнях при застосуванні донепезилу гідрохлориду у пацієнтів із судинною деменцією частота летальних випадків у кількісному відношенні була вищою, ніж у групі застосування плацебо, проте ця різниця не була статистично достовірною. Більшість летальних наслідків у пацієнтів, які приймали або донепезилу гідрохлорид, або плацебо, була спричинена різними судинними станами, яких можна очікувати у людей літнього віку з існуючим судинним захворюванням. При аналізі всіх серйозних нелетальних і летальних судинних явищ не відзначалася різниця у частоті цих явищ між групами застосування донепезилу гідрохлориду та плацебо.

Летальність у дослідженнях при хворобі Альцгеймера

У дослідженнях при хворобі Альцгеймера, а також при об'єднанні цих досліджень при хворобі Альцгеймера з іншими дослідженнями при деменції, включаючи дослідження при судинній деменції, частота летальних наслідків у групах застосування плацебо у кількісному відношенні перевищувала частоту у групах застосування донепезилу гідрохлориду.

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Достовірні дані щодо застосування донепезилу вагітним жінкам відсутні.

В експериментах на тваринах не відзначався тератогенний ефект, але виникали ознаки токсичності у пери- та постнатальному періоді. Потенційний ризик для людини залишається невідомим.

Донепезил не рекомендується застосовувати протягом періоду вагітності за винятком випадків

крайньої необхідності.

Період годування груддю

Донепезил проникає у молоко щурів. Дослідження з участю жінок у період годування груддю не проводили, тому залишається невідомим, чи проникає донепезилу гідрохлорид у грудне молоко жінок. Отже, у період лікування донепезилом жінкам слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Донепезил чинить незначний або помірний вплив на здатність керувати автомобілем і використовувати інші механічні засоби.

Деменція Альцгеймерівського типу може зумовлювати погіршення здатності керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Крім того, донепезил може викликати стомлюваність, запаморочення та судоми м'язів, особливо на початку лікування або при збільшенні дози. У період лікування донепезилом лікар повинен регулярно оцінювати здатність пацієнтів керувати автомобілем або використовувати складні механічні пристрої.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Лікування починають з дози 5 мг на добу (при застосуванні 1 раз на добу). Сервонекс® потрібно приймати внутрішньо ввечері, безпосередньо перед сном. У разі порушень сну, включаючи незвичайні сновидіння, кошмари або безсоння (див. розділ «Побічні реакції»), можна розглянути можливість прийому Сервонексу вранці.

Дозу 5 мг на добу слід застосовувати принаймні протягом 1 місяця, щоб можна було оцінити ранню клінічну реакцію на лікування та досягти рівноважних концентрацій донепезилу у плазмі крові. Після клінічної оцінки лікування у дозі 5 мг на добу протягом 1 місяця дозу препарату можна збільшити до 10 мг на добу (при застосуванні 1 раз на добу). Максимальна рекомендована добова доза становить 10 мг. Дози, що перевищують 10 мг на добу, не вивчали.

Лікування повинен починати та контролювати лікар – спеціаліст у галузі діагностики та лікування деменції при хворобі Альцгеймера. Діагноз потрібно ставити відповідно до загальноприйнятих рекомендацій (наприклад, DSM IV, ICD 10). Лікування донепезилом можна розпочинати тільки у тому разі, якщо у пацієнта є помічник, який буде регулярно контролювати прийом цього препарату пацієнтом. Підтримуюче лікування можна продовжувати, поки у пацієнта спостерігається терапевтичний ефект. Тому потрібно регулярно повторно оцінювати клінічні переваги лікування донепезилом. Припиняти лікування потрібно тоді, коли терапевтичний ефект більше не спостерігається. Індивідуальну реакцію на донепезил не можна передбачити.

Після припинення лікування позитивний ефект донепезилу поступово зменшується.

Порушення функції нирок і печінки

Для пацієнтів із порушеннями функції нирок можна застосовувати таку саму схему дозування, оскільки таке порушення не впливає на кліренс донепезилу гідрохлориду.

Через можливе збільшення системної дії при слабкому або помірному порушенні функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика») збільшувати дозу потрібно залежно від індивідуальної переносимості. Для пацієнтів зі значними порушеннями функції печінки не було отримано даних.

Діти.

Сервонекс® не рекомендується призначати дітям віком до 18 років.

Передозування.

Передозування інгібіторів холінергази може призводити до холінергічного кризу, який характеризується сильною нудотою, блюванням, слинотечею, підвищеним потовиділенням, брадикардією, артеріальною гіпотензією, пригніченням дихання, колапсом та судомами. Може з'являтися м'язова слабкість, яка може спричинити летальний наслідок, якщо будуть уражені дихальні м'язи.

Як і у випадку передозування будь-яким іншим препаратом, слід вжити загальні підтримуючі заходи. При передозуванні донепезилом як антидот можна застосовувати третинні антихолінергічні засоби, наприклад атропін. Рекомендується провести внутрішньовенне введення атропіну сульфату, дозу якого поступово збільшувати до досягнення терапевтичного ефекту: початкова доза становить 1-2 мг внутрішньовенно, а наступні дози підбирати на підставі клінічної реакції. При застосуванні інших холіноміметиків, які вводили разом із четвертинними антихолінергічними препаратами, наприклад глікопіролатом, відзначалися атипові реакції з боку артеріального тиску та частоти серцевих скорочень. Здатність виводити донепезилу гідрохлорид та/або його метаболіти шляхом діалізу (гемодіаліз, перитонеальний діаліз або гемофільтрація) залишається невідомою.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними ефектами є діарея, м'язові спазми, підвищена втомлюваність, нудота, блювання та безсоння.

В осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості.

Нижче наводяться побічні реакції, які відзначалися, за системами органів та частотою їх виникнення. Частота побічних реакцій визначена таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), частота невідома (не можна встановити на основі наявних даних).

Інфекції та інвазії

Часто: застуда.

Метаболічні та аліментарні розлади

Часто: анорексія.

З боку психіки

Часто: галюцинації**, ажитація**, агресивна поведінка**, порушення сну**, нічні кошмари**;

Невідомо: підвищення лібідо, гіперсексуальність.

З боку нервової системи

Часто: синкопе*, запаморочення, безсоння;

Нечасто: судоми*;

Рідко: екстрапірамідні симптоми;

Дуже рідко: злоякісний нейролептичний синдром;

Невідомо: плевротонус (синдром Піза).

З боку серцево-судинної системи

Нечасто: брадикардія;

Рідко: синоатріальна блокада, атріовентрикулярна блокада;

Частота невідома: поліморфна шлуночкова тахікардія, включаючи *torsade de pointes*; подовження інтервалу QT на ЕКГ.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: нудота, діарея;

Часто: блювання, диспепсія;

Нечасто: шлунково-кишкова кровотеча, виразки шлунка та дванадцяти-палої кишки, гіперсалівація.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Рідко: печінкова дисфункція, в тому числі гепатит***.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

Часто: висипання, свербіж.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:

Часто: м'язові судоми;

Дуже рідко: рабдоміоліз****.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

Часто: нетримання сечі.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату:

Дуже часто: головний біль;

Часто: підвищена втомлюваність, біль.

Результати обстеження:

Нечасто: незначне підвищення сироваткової концентрації м'язової креатинінфосфокінази.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення:

Часто: нещасні випадки, включаючи падіння.

*При обстеженні пацієнтів з приводу синкопе або судом слід розглянути можливість серцевої блокади або тривалих синусових пауз (див. розділ «Особливості застосування»).

**Повідомлення про галюцинації, збудження та агресивну поведінку, що минали після зменшення дози або відміни препарату.

***У випадках печінкової дисфункції, яка не пояснюється очевидними причинами, слід розглянути можливість припинення лікування донепезилом.

****Про рабдоміоліз повідомляли незалежно від злоякісного нейролептичного синдрому та тісного тимчасового зв'язку з початком лікування донепезилом та підвищенням дози.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.