

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
27.04.2018 № 817
Реєстраційне посвідчення
№ UA/13114/01/01
№ UA/13114/01/02

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 – 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 центральну нервову систему. 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, оцінена у мембранах еритроцитів, становила 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 добу 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 чисельних 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 та екскреція із сечею. Інформації 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.

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 його метаболіти не інгібують метаболізм теофіліну, варфарину, циметидину або дигоксину. Одночасний прийом дигоксину чи циметидину не впливає на метаболізм донепезилу гідрохлориду.

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 ітраконазол, еритроміцин, флуоксетин. У здорових добровольців кетоконазол підвищував рівень плазмової концентрації донепезилу на 30 %.

Індуктори ферментів, такі як рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін та алкоголь, можуть знижувати рівень донепезилу. Оскільки величина інгібуючого або індукуючого ефекту невідома, такі комбінації лікарських засобів потрібно застосовувати з обережністю.

Донепезилу гідрохлориду властивий потенціал лікарської взаємодії з препаратами, що чинять антихолінергічну дію. 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 атипових змін артеріального тиску і частоти серцевих скорочень.

Особливості застосування.

Ефективність донепезилу у хворих на тяжку деменцію Альцгеймерівського типу, з іншими типами деменції та іншими типами порушення пам'яті (наприклад, вікове погіршення когнітивної функції) не вивчалася.

Анестезія

Як інгібітор холінестерази донепезил здатен посилити міорелаксацію сукцинілхолінового типу під час наркозу.

Серцево-судинні порушення

Інгібітори холінестерази можуть проявляти ваготонічні ефекти на частоту серцевих скорочень (наприклад, спричиняти брадикардію). Можливість подібних порушень має особливе значення у хворих із синдромом слабкості синусового вузла або іншими порушеннями надшлуночкової провідності типу синоатріальної або атріовентрикулярної блокади.

Повідомляли про синкопе та судомні напади. При обстеженні таких пацієнтів слід враховувати можливість появи серцевої блокади або довгих пауз у синусовому ритмі.

Шлунково-кишкові порушення

Необхідно уважно спостерігати за хворими, у яких є ризик розвитку виразки, наприклад, за пацієнтами з виразковою хворобою в анамнезі або хворими, 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.

Захворювання органів сечостатевої системи

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

Неврологічні стани

Антихолінестеразні препарати можуть також спричинити генералізовані судоми. Однак поява судом у період прийому препарату може бути проявом хвороби Альцгеймера. Холіноміметики можуть посилити або спричинити 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.

Порушення функції легенів

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.

Тяжка печінкова недостатність

Дані щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю відсутні.

Летальність у 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.

Донепезил не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків крайньої необхідності.

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає донепезилу гідрохлорид у грудне молоко у людини; дослідження у жінок, які годують груддю, не проводили. Отже, жінкам, які застосовують донепезил, слід припинити годування груддю.

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

Донепезил чинить мінімальний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з 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.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначати дорослим у початковій дозі 5 мг 1 раз на добу. Сервонекс® 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 у 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 вивчали.

Лікування слід розпочинати і продовжувати під контролем лікаря, який має досвід діагностики деменції Альцгеймерівського типу 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, поки 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 донепезилу.

Порушення функцій нирок і печінки. Можна застосовувати загальноприйняті дози препарату для лікування хворих із порушеннями функції нирок, оскільки кліренс донепезилу гідрохлориду не змінюється при цьому стані.

Через можливе зростання експозиції при легкій або помірній печінковій недостатності збільшення дози слід проводити залежно від індивідуальної переносимості препарату. Дані щодо пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю відсутні.

Діти.

Сервонекс® не рекомендується призначати дітям віком до 18 років, оскільки безпеку застосування препарату дітям не вивчали.

Передозування.

Передозування інгібіторів холінергези 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 донепезилу при його передозуванні можуть бути застосовані антихолінергічні засоби групи третинних амінів (атропін). Рекомендується внутрішньовенне введення атропіну сульфату, дозу якого слід титрувати до досягнення ефекту: початкова доза становить 1-2 мг внутрішньовенно, потім дозу добирати 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 та/або його метаболіти при діалізі (гемодіалізі, перитонеальному діалізі або гемофільтрації).

Побічні реакції.

Найчастішими побічними ефектами є діарея, судоми м'язів, підвищена втомлюваність, нудота, блювання і безсоння.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості.

Інфекції та інвазії: застуда.

З боку обміну речовин і метаболізму: анорексія.

З боку психіки: галюцинації**, ажитація**, агресивна поведінка**, нічні кошмари**.

З боку нервової системи: синкопе*, запаморочення, безсоння, епілептичні напади, судоми*, екстрапірамідні симптоми, злоякісний нейролептичний синдром.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, синоатріальна та атріовентрикулярна блокада.

З боку травного тракту: нудота, діарея, блювання, диспепсія, дискомфорт у животі, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки (ризик утворення зростає при сумісному прийомі з нестероїдними протизапальними препаратами), шлунково-кишкова кровотеча.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: порушення функцій печінки, включаючи гепатит***.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипи, свербіж.

З боку кістково-м'язової системи: судоми м'язів, рабдоміоліз****.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: нетримання сечі.

Загальні прояви: головний біль, підвищена втомлюваність, біль.

Лабораторні дані: незначне підвищення сироваткової концентрації м'язової креатинінфосфокінази (КФК).

Травми та отруєння: травматизм.

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

**Повідомлялося, що галюцинації, нічні кошмари, ажитація та агресивна поведінка зникали 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.

Термін придатності.

2 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 його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду.