

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СЕРВОНЕКС®

Торговое название препарата: Сервонекс®

Действующее вещество (МНН): донепезил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: донепезила гидрохлорид 5 мг / 10 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (Фарматоза 200 М), лактозы моногидрат (Целлактоза 80), микрокристаллическая целлюлоза РН 102, коповидон К28, частично прежелатинизированный крахмал 1500, магния стеарат, Opadry II белый 31G58920 (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль, тальк) и вода очищенная.

Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки, от белого до почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, гладкие с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа: антихолинэстеразное средство

Код АТХ: N06DA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

У пациентов с болезнью Альцгеймера, участвовавших в клинических исследованиях, однократное применение донепезила в суточной дозе 5 мг или 10 мг приводило к устойчивому ингибированию активности ацетилхолинэстеразы (измеряемой в мембранах эритроцитов) на 63,6% и 77,3% соответственно при измерении после введения дозы. Было показано, что ингибирование ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в эритроцитах донепезила гидрохлоридом коррелирует с изменениями в чувствительной шкале ADAS-cog, которая исследует отдельные когнитивные аспекты. Способность донепезила гидрохлорида изменять течение основной нейропатологии не изучалась. Таким образом, нельзя считать, что донепезил оказывает какое-либо влияние на течение заболевания.

Фармакокинетика

Абсорбция

Максимальные уровни в плазме достигаются примерно через 3-4 часа после перорального применения. Концентрация в плазме и площадь под кривой возрастают пропорционально дозе. Терминальный период полувыведения составляет приблизительно 70 часов, поэтому многократный приём доз один раз в день приводит к постепенному выходу к равновесному состоянию. Приблизительное равновесное состояние достигается через 3 недели после начала терапии. Как только установится равновесное состояние, концентрация донепезила гидрохлорида в плазме и связанная с ним фармакодинамическая активность варьируют в течение дня.

Пища не оказывает влияния на всасывание донепезила гидрохлорида.

Распределение

Донепезил примерно на 95% связывается с белками плазмы. Сведений о связывании с белками плазмы его активного метаболита 6-О-десметилдонепезила нет. Распределение

донепезила в различных тканях организма изучено недостаточно. Тем не менее, в исследовании баланса массы, проведенном у здоровых добровольцев-мужчин, через 240 часов после введения однократной дозы 5 мг ^{14}C -меченого донепезила гидрохлорида, приблизительно 28% ^{14}C -меченого оставались невосстановленными. Это говорит о том, что донепезила гидрохлорид и / или его метаболиты могут сохраняться в организме более 10 дней.

Метаболизм

Донепезила гидрохлорид выводится из организма в неизмененном виде и метаболизируется системой цитохрома P_{450} в несколько метаболитов, не все из которых были идентифицированы. После введения однократной 5 мг дозы ^{14}C -меченого донепезила гидрохлорида радиоактивность плазмы, выраженная в процентах от вводимой дозы, присутствовала в основном в виде неизмененного донепезила гидрохлорида (30%), 6-О-десметил донепезила (11% - только метаболит, который проявляет активность, сходную с донепезилом гидрохлоридом), донепезил-цис-N-оксид (9%), 5-О-десметил-донепезил (7%) и глюкуроновый конъюгат 5-О-десметил-донепезила (3%). Приблизительно 57% общей вводимой радиоактивности было выделено из мочи (17% как неизменный донепезил), а 14,5% было выделено из фекалий, что указывает на биотрансформацию и выделение мочи в качестве основных путей выведения. Нет никаких доказательств, указывающих на энтерогепатическую рециркуляцию донепезила гидрохлорида и / или любого из его метаболитов.

Плазменная концентрация донепезила снижается с периодом полувыведения около 70 часов.

Пол, раса и курение не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию донепезила гидрохлорида в плазме. Фармакокинетика донепезила официально не изучалась у здоровых пожилых людей или у пациентов с болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией. Однако средние уровни в плазме у пациентов были точно такими же как и у молодых здоровых добровольцев.

У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью увеличивались концентрации донепезила в стационарном состоянии; среднее значение показателя AUC на 48% и среднее значение показателя C_{max} на 39%.

Показания к применению

Симптоматическое лечение деменции Альцгеймера легкой и средней степени тяжести.

Способ применения и дозы

У взрослых лечение начинают с 5 мг/сут (один раз в сутки). Дозу 5 мг/сут следует поддерживать в течение как минимум 1 месяца, чтобы обеспечить достижение равновесных концентраций донепезила гидрохлорида и возможность оценить самый ранний клинический ответ на лечение. После месячной клинической оценки лечения в дозе 5 мг/сут доза препарата Сервонекс® может быть увеличена до 10 мг/сут (прием один раз в сутки). Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 10 мг. Дозы более 10 мг/сутки не изучались.

Лечение должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт диагностики и лечения деменции при болезни Альцгеймера. Диагноз следует ставить в соответствии с принятыми рекомендациями (например, DSM IV, МКБ 10 — Международная классификация болезней, 10-й пересмотр).

Терапию донепезилом следует начинать только при наличии лица, осуществляющего уход, которое будет регулярно контролировать прием препарата пациентом.

Поддерживающее лечение можно продолжать до тех пор, пока существует терапевтическая польза для пациента. Поэтому следует регулярно переоценивать клиническую пользу донепезила. Прекращение следует рассмотреть, когда доказательства терапевтического эффекта отсутствуют. Индивидуальную реакцию на донепезил предсказать невозможно.

После прекращения лечения наблюдается постепенное ослабление положительных эффектов.

Почечная и печеночная недостаточность

Аналогичная схема дозирования может применяться у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку это состояние не влияет на клиренс донепезила гидрохлорида.

Из-за возможной высокой экспозиции при легкой и умеренной печеночной недостаточности (см. раздел «Фармакодинамика») повышение дозы следует проводить в соответствии с индивидуальной переносимостью. Нет данных для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты детского возраста

Сервонекс® не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет.

Способ применения

Сервонекс® следует принимать внутрь, вечером, непосредственно перед сном.

При нарушениях сна, включая необычные сновидения, ночные кошмары или бессонницу (см. раздел «Побочные действия») можно рассмотреть возможность приёма препарата Сервонекс® утром.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми побочными эффектами являются диарея, мышечные судороги, утомляемость, тошнота, рвота и бессонница.

Табличный список побочных реакций

Побочные реакции, о которых сообщалось как о более чем в единичном случае, перечислены ниже по классам систем органов и по частоте. Частота определяется как: очень часто (1/10), часто (1/100 <1/10), нечасто (1/1000 <1/100), редко (1/10000 <1/1000); очень редко (<1/10000) и неизвестно (нельзя оценить на основании имеющихся данных).

Класс системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота не определена
Инфекции и инвазии		Простуда				
Нарушения метаболизма и питания		Анорексия				
Психические расстройства		Галлюцинации** Ажитация** Агрессивное поведение** Необычные сновидения и				Снижение либидо, гиперсексуальность

		ночные кошмары **				
Нарушения со стороны нервной системы		Синкопе *	Головокружение Бессонница Судороги*	Экстрапирамидные симптомы	Злокачественный нейролептический синдром	Плевротонус (синдром «Пизанской башни»)
Нарушения со стороны сердца			Брадикардия	Синоатриальная блокада Атриовентрикулярная блокада		Полиморфная желудочковая тахикардия включая аритмию по типу «пируэт» Удлинение интервала QT на ЭКГ
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея Тошнота	Рвота Абдоминальное расстройство	Желудочно-кишечное кровотечение Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки Гиперсекреция слюны			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				Дисфункция печени, включая гепатит***		
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Сыпь Зуд				
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Мышечные спазмы			Рабдомиолиз****	
Нарушения со стороны почек и		Недержание мочи				

мочевыводящих путей						
Общие нарушения и реакции в месте введения	Головная боль	Усталость Боль				
Лабораторные и инструментальные данные			Незначительное увеличение концентрации сывороточного креатинкиназы в мышцах			
Травмы, интоксикации и осложнения процедуры		Несчастные случаи, включая падения				

* При обследовании пациентов на наличие обмороков или судорог следует учитывать возможность блокады сердца или длительных синусовых пауз (см. раздел «Особые указания»).

** Сообщения о галлюцинациях, необычных сновидениях, ночных кошмарах, ажитации и агрессивном поведении разрешались при снижении дозы или прекращении лечения.

*** В случаях необъяснимой дисфункции печени следует рассмотреть возможность отмены донепезила.

**** Сообщалось о возникновении рабдомиолиза независимо от злокачественного нейролептического синдрома и в тесной временной связи с началом применения донепезила или увеличением дозы.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу, производным пиперидина или к любому из вспомогательных веществ в составе.

Лекарственные взаимодействия

Донепезила гидрохлорид и/или любой из его метаболитов не ингибируют метаболизм теофиллина, варфарина, циметидина или дигоксина у человека. Метаболизм донепезила гидрохлорида не изменяется при одновременном применении с дигоксином или циметидином. Исследования *in vitro* показали, что в метаболизме донепезила участвуют изоферменты цитохрома P₄₅₀ 3A4 и в меньшей степени 2D6. Исследования взаимодействия лекарственных средств, проведенные *in vitro*, показали, что кетоконазол и хинидин, ингибиторы CYP3A4 и 2D6 соответственно, ингибируют метаболизм донепезила. Следовательно, эти и другие ингибиторы CYP3A4, такие как итраконазол и эритромицин, и ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин, могут ингибировать метаболизм донепезила. В исследовании на здоровых добровольцах кетоконазол повышал среднюю концентрацию донепезила примерно на 30%. Индукторы ферментов, такие как рифампицин, фенитоин, карбамазепин и алкоголь, могут снижать уровень донепезила. Поскольку величина ингибирующего или индуцирующего эффекта неизвестна, такие комбинации препаратов следует использовать с осторожностью.

Донепезила гидрохлорид может взаимодействовать с лекарствами, обладающими антихолинэргической активностью. Существует также возможность синергической активности при сопутствующем лечении такими препаратами, как сукцинилхолин, другие нейромускулярные блокаторы, холинэргические агонисты или бета-блокаторы, влияющие на сердечную проводимость.

При применении донепезила сообщалось о случаях удлинения интервала QTc и аритмии по типу «пируэт». Следует соблюдать осторожность при применении донепезила в сочетании с другими лекарственными средствами, удлиняющие интервал QTc, и может потребоваться клинический мониторинг (ЭКГ). Примеры включают:

Антиаритмические средства класса IA (например, хинидин);

Антиаритмические средства класса III (например, амиодарон, соталол);

Некоторые антидепрессанты (например, циталопрам, эсциталопрам, амитриптилин);

Другие нейролептики (например, производные фенотиазина, сертиндол, пимозид, зипразидон);

Некоторые антибиотики (например, кларитромицин, эритромицин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Особые указания

Применение донепезила у пациентов с тяжелой формой деменции, вызванной болезнью Альцгеймера, другими типами деменции или другими видами нарушений памяти (например, возрастное снижение когнитивных функций) не исследовалось.

Анестезия

Как ингибитор холинэстеразы донепезил, вероятно, усиливает расслабление мышц сукцинилхолинового типа во время анестезии.

Сердечно-сосудистые нарушения

Ингибиторы холинэстеразы могут оказывать ваготоническое действие на частоту сердечных сокращений (например, они могут вызывать брадикардию). Потенциал этого действия может быть особенно важен для пациентов с «синдромом слабости синусового узла» или другими состояниями суправентрикулярной сердечной проводимости, такими как синоатриальная или атриовентрикулярная блокада.

Сообщалось об обмороках и судорожных приступах. При обследовании таких больных следует учитывать возможность блокады сердца или длительной паузы синусового ритма.

Имеются постмаркетинговые сообщения об удлинении интервала QTc и аритмии по типу «пируэт» (см. разделы «Лекарственные взаимодействия» и «Побочные действия»). Следует соблюдать осторожность у пациентов с семейным анамнезом или ранее выявленным удлинением интервала QT, у пациентов, получающих лечение препаратами, влияющими на интервал QTc, или у пациентов с соответствующими ранее выявленными заболеваниями сердца (например, некомпенсированная сердечная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, брадиаритмии) или электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипомagneмизация). Может потребоваться клинический мониторинг (ЭКГ).

Желудочно-кишечные нарушения

Пациентов с повышенным риском развития язвы, например, с язвенной болезнью в анамнезе или одновременно получающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), следует контролировать на наличие симптомов. Однако клинические исследования с донепезилом не показали увеличения по сравнению с плацебо частоты язвенной болезни или желудочно-кишечных кровотечений.

Заболевания органов мочеполовой системы

Хотя это не наблюдалось в клинических исследованиях, холиномиметики могут вызывать острую задержку мочи.

Неврологические состояния

Также считается, что антихолинэстеразные препараты могут вызывать генерализованные судороги. Однако судорожная активность при приеме препарата также может быть обусловлена проявлением болезни Альцгеймера. Холиномиметики могут усиливать или вызывать экстрапирамидные симптомы.

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром — потенциально опасное для жизни состояние, характеризующееся гипертермией, мышечной ригидностью, нарушениями вегетативной нервной системы, нарушением сознания и повышением уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови, которое, как сообщается, очень редко возникает при применении донепезила, особенно у пациентов, которые одновременно принимают антипсихотические средства. Дополнительные признаки могут включать миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Если развились признаки и симптомы, указывающие на поражение ЦНС, или состояния с необъяснимой высокой лихорадкой без дополнительных клинических проявлений со стороны ЦНС, лечение следует прекратить.

Нарушение функции легких

Из-за холиномиметического действия ингибиторов холинэстеразы донепезил следует с осторожностью назначать пациентам с бронхиальной астмой или обструктивной болезнью легких в анамнезе. Следует избегать одновременного применения препарата с другими ингибиторами ацетилхолинэстеразы, агонистами или антагонистами холинергической системы.

Тяжелая печеночная недостаточность

Данных о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью нет.

Смерть в исследованиях с сосудистой деменцией

В исследованиях донепезила гидрохлорида у пациентов с сосудистой деменцией частота летальных исходов в количественном отношении была выше, чем в группе плацебо, однако эта разница не была статистически значимой. Большинство случаев смерти у пациентов, получавших донепезила гидрохлорид или плацебо, были связаны с различными сосудистыми заболеваниями, которые можно ожидать у пожилых людей с существующими сосудистыми заболеваниями. При анализе всех серьезных несмертельных и летальных сосудистых событий не было выявлено различий в частоте этих событий между группами донепезила гидрохлорида и плацебо.

Смерть в исследованиях болезни Альцгеймера

В исследованиях болезни Альцгеймера, а также при сочетании этих исследований болезни Альцгеймера с другими исследованиями деменции, включая исследования сосудистой деменции, частота летальных исходов в группе плацебо была количественно выше в группах, принимавших донепезила гидрохлорид.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Если у вас ранее отмечалась непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать это лекарство.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Данных о применении донепезила у беременных женщин нет.

Исследования на животных не показали тератогенного эффекта, но показали до и послеродовую токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Донепезил не следует применять во время беременности без явной необходимости.

Лактация

Донепезил проникает в молоко крыс. Неизвестно, проникает ли донепезил гидрохлорид в грудное молоко человека. Исследований у женщин, кормящих грудью нет. Поэтому женщины, принимающие донепезил должны прекратить кормление грудью.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

Донепезил оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

Деменция Альцгеймера может привести к нарушению эффективности вождения или поставить под угрозу способность работать с механизмами. Кроме того, донепезил может вызывать усталость, головокружение и мышечные судороги, в основном при инициировании или увеличении дозы. Лечащий врач должен регулярно оценивать способность пациентов принимающих донепезил продолжать управление автотранспортом или эксплуатацию сложных механизмов.

Передозировка

Симптомы

По оценкам средняя летальная доза донепезила гидрохлорида после введения одной пероральной дозы у мышей и крыс составляет соответственно 45 и 32 мг / кг или превышает примерно в 225 и 160 раз максимальную рекомендуемую человеческую дозу 10 мг в день. Дозозависимые признаки холинергической стимуляции наблюдались у грызунов и включали уменьшение спонтанных движений, лежащее положение, шаткую походку, слезотечение, клонические судороги, угнетение дыхания, слюноотделение, миоз, фасцикуляцию и более низкую температуру поверхности тела.

Передозировка ингибиторами холинэстеразы может привести к холинергическому кризу, характеризующемуся сильной тошнотой, рвотой, слюноотделением, потоотделением, брадикардией, гипотонией, угнетением дыхания, коллапсом и судорогами. Возможно увеличение мышечной слабости, что может привести к смерти, если задействованы респираторные мышцы.

Лечение

Как и в любом случае передозировки, следует использовать общие вспомогательные меры. Третичные антихолинергические средства, такие как атропин, могут быть использованы в качестве антидота в случае передозировки донепезила гидрохлорида. Рекомендуется внутривенное введение атропина сульфата, с титрованием до достижения эффекта: начальная доза 1,0-2,0 мг с последующими дозами на основе клинического ответа. Сообщалось о атипичных реакциях со стороны артериального давления и частоты сердечных сокращений при приёме других холиномиметиков совместно с четвертичными антихолинергическими средствами, такими как гликопирролат. Неизвестно, может ли донепезила гидрохлорид и/или его метаболиты выводиться с помощью диализа (гемодиализ, перитонеальный диализ или гемофильтрация).

Форма выпуска

10 таблеток в ПВХ/ПВДХ блистере; 3 блистера в картонной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

14 таблеток в ПВХ/ПВДХ блистере; 2 блистера в картонной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес производства:

SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), Индия

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

ИП ООО «BARAKA DORI FARM»

100022, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Кичик Халка Йули 91

Тел.: + 998 78 150 97 97; факс: + 998 78 150 97 87

Сот.: + 998 93 388 87 82

E-mail: pv@kusum.uz

Web-сайт: kusum.uz