



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ СЕРВОНЕКС®

Торговое название препарата: Сервонекс®

Действующее вещество (МНН): донепезил гидрохлорид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: донепезил гидрохлорид 5 мг/10 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (Фарматоза 200 M), лактозы моногидрат (Целлактоза 80), целлюлоза микрокристаллическая (РН 102), коповидон K28, частично прежелатинизированный крахмал 1500, магния стеарат, Опадрай II Белый 31G58920 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 ATХ: N06DA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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.

Деменция Альцгеймера

У пациентов с деменцией Альцгеймера, участвующих в клинических испытаниях, применение единичных суточных доз 5 мг или 10 мг донепезила гидрохлорида приводило к стационарному ингибированию активности ацетилхолинэстеразы (измеренной в мембранных эритроцитах) 63,6% и 77,3% соответственно при измерении после дозы. Было отмечено, что ингибирование ацетилхолинэстеразы (AChE) в эритроцитах гидрохлоридом донепезила коррелирует с изменениями в ADAS-cog, в чувствительном масштабе, который анализирует отдельные аспекты когниции. Потенциал донепезила гидрохлорида к изменению курса лежащей в основе нейропатологии не изучался. Таким образом, донепезил гидрохлорид нельзя рассматривать как препарат, который влияет на развитие заболевания.

Эффективность лечения деменции Альцгеймера донепезилом гидрохлорида была исследована в четырех плацебо-контролируемых исследованиях, 2x испытаниях продолжительностью 6 месяцев и 2 испытаниях продолжительностью 1 год.

В течение 6-месячного клинического исследования анализ проводился по завершению лечения донепезилом с использованием трех критериев эффективности: ADAS-Cog (показатель когнитивной эффективности), показания лечащего врача, основывающиеся на изменениях замеченных сиделкой (измерение глобальной функции) и деятельности в повседневной жизни подклассов шкалы оценки клинической деменции (мера возможностей в общественных делах, дома и хобби и личной гигиены).

Пациенты, соответствовавшие перечисленным ниже критериям, считались отвечающими на лечение.

Ответ = Улучшение ADAS-Cog не менее 4 баллов
Отсутствие ухудшения CIBIC +
Отсутствие ухудшения активности в повседневной жизни подклассов шкалы оценки клинической деменции

	% Ответа	
	Целевое лечения народа населения n=365	Оцениваемое население n=352
Группа Плацебо	10%	10%
Группа принимавшая таблетки донепезила 5 мг	18%*	18%*
Группа принимавшая таблетки донепезила 10 мг	21%*	22%**

* P <0,05

** p <0,01

Таблетки донепезила оказали дозозависимое статистически значимое увеличение процента пациентов, отвечающих на лечение.

Фармакокинетика

Абсорбция

Максимальные уровни в плазме достигаются примерно через 3-4 часа после перорального введения. Концентрации плазмы и площадь под кривой возрастают пропорционально дозе. Период заключительного полуыведения составляет приблизительно 70 часов, поэтому введение нескольких однодневных доз приводит к постепенному подходу к равновесному состоянию. Приблизительное равновесное состояние достигается в течение 3 недель после начала терапии. Как только установится равновесное состояние, концентрация донепезила гидрохлорида в плазме и связанная с ним фармакодинамическая активность проявляют небольшую изменчивость в течение дня.

Пища не оказывает влияния на поглощение донепезила гидрохлорида.

Распределение

Донепезил примерно на 95% связывается с белками плазмы. Сведений о связывании с белками плазмы его активного метаболита 6-O-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 единственной 5 мг дозы ¹⁴C-меченого донепезила гидрохлорида, приблизительно 28% ¹⁴C-меченого оставались невосстановленными. Это говорит о том, что донепезил гидрохлорид и / или его метаболиты могут сохраняться в организме более 10 дней.

Биотрансформация/Выведение

Донепезил гидрохлорид выводится из организма в неизмененном виде и метаболизируется системой цитохрома Р450 в несколько метаболитов, не все из которых были идентифицированы. После введения однократной 5 мг дозы ¹⁴C-меченого донепезила гидрохлорида радиоактивность плазмы, выраженная в процентах от вводимой дозы, присутствовала в основном в виде неизмененного донепезила гидрохлорида (30%), 6-O-десметил донепезила (11% - только метаболит, который проявляет активность, сходную с донепезилом гидрохлоридом), донепезил-цис-N-оксид (9%), 5-O-десметил-донепезил (7%) и глюкуронидный конъюгат 5-O-десметил-донепезила (3%). Приблизительно 57% общей вводимой радиоактивности было выделено из мочи (17% как неизмененный 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 полураспада около 70 часов. Пол, раса и курение не оказывает 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

Таблетки с пленочным покрытием Сервонекс® показаны для симптоматического лечения средней и тяжелой деменции Альцгеймера.

Способ применения и дозы

Способ применения

Взрослые/Пожилые люди

Лечение начинается с 5 мг / сут (одноразовое дозирование). Дозу 5 мг/сут следует поддерживать в течение по меньшей мере одного месяца, чтобы можно было оценить ранние клинические ответы на лечение и позволить достичь стационарных концентраций донепезила гидрохлорида. После однومесячной клинической оценки лечения по 5 мг/сут дозу Сервонекс® можно увеличить до 10 мг/сут (одноразовое дозирование). Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 10 мг. Дозы более 10 мг/сут не были изучены в клинических испытаниях.

Лечение должно начинаться и контролироваться врачом, имеющим опыт диагностики и лечения деменции Альцгеймера. Диагноз следует проводить в соответствии с принятыми рекомендациями (например, DSM IV, ICD 10). Терапию с донепезилом следует начинать только в том случае, если имеется уход, который будет регулярно контролировать прием препарата пациентом. Поддерживающее лечение может быть продолжено до тех пор, пока существует терапевтическая польза для пациента. Поэтому клиническое преимущество донепезила следует регулярно пересматривать. Прекращение приема следует рассматривать, когда доказательство терапевтического эффекта больше нет. Индивидуального ответа на донепезил нельзя предсказать.

После прекращения лечения наблюдается постепенное снижение положительного эффекта Сервонекса®.

Педиатрическая группа

Сервонекс® не рекомендуется для детей и подростков младше 18 лет.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

Аналогичная схема дозирования может быть назначена для пациентов с почечной недостаточностью, так как клиренс донепезила гидрохлорида не зависит от этого состояния. Из-за возможной повышенной экспозиции при легкой и умеренной печеночной недостаточности, увеличение дозы должно выполняться в соответствии с индивидуальной переносимостью. Данных нет у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Способ введения

Сервонекс® следует принимать перорально вечером, непосредственно перед сном.

Побочные действия

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

Побочные реакции, встречающиеся чаще чем единичный случай, перечислены ниже, по классу системного органа и по частоте. Частоты определяются как: очень часто ($\geq 1/10$) часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $1/1000$); очень редко ($<1/10000$) и неизвестно (не может быть оценено по имеющимся данным).

Класс системных органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекции и инвазии		Простуда			
Метаболизм и расстройства питания		Анорексия			
Психиатрические расстройства		Галлюцинации ** Беспокойство ** Агрессивное поведение ** Аномальные сны и кошмары**			
Расстройства нервной системы		Обморок * Головокружение Бессонница	Судороги*	Экстрапирамидные симптомы	Нейролептический злокачественный синдром
Сердечные расстройства			Брадикардия	Синоатриальная блокада Атриовентрикулярная блокада	
Желудочно-кишечные расстройства	Диарея Тошнота	Рвота Расстройство брюшной полости	Желудочно-кишечные кровотечения Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки Гиперсекреция слюны		
Гепатобилиарные расстройства				Дисфункция печени, включая гепатит***	
Расстройства кожи и подкожной клетчатки		Высыпание Зуд			
Расстройства опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани и костей			Мышечные спазмы		Острый некроз скелетных мышц ****
Расстройства почек и мочеполовой системы			Недержание мочи		
Общие расстройства и состояния мест применения	Головная боль	Усталость Боль			
Исследования			Незначительное увеличение		

			концентрации сывороточного креатинкиназы в мышцах		
Травмы и отравления		Несчастный случай			

* При исследовании пациентов на обморок или судороги следует рассмотреть возможность блокады сердца или длинных синусоидных пауз.

** Сообщения о галлюцинациях, аномальных снах, кошмарах, беспокойстве и агрессивном поведении исчезали при снижении дозы или прекращении лечения.

*** В случаях необъяснимой дисфункции печени следует рассмотреть отмену донепезила гидрохлорида.

**** Было отмечено, что острый некроз скелетных мышц возникает независимо от нейролептического злокачественного синдрома и в тесной временной связи с началом применения донепезила или увеличением дозы.

Противопоказания

Гиперчувствительность к донепезила гидрохлориду, производным пиперицина или любому к вспомогательным веществам, используемых в препарате.

Лекарственные взаимодействия

Донепезил гидрохлорид и/или любой из его метаболитов не ингибируют метаболизм теофиллина, варфарина, циметидина или дигоксина у людей. Метаболизм донепезила гидрохлорида не зависит от одновременного применения дигоксина или циметидина. Исследования *in vitro* показали, что изоферменты цитохрома P450 3A4 и в меньшей степени 2D6 участвуют в метаболизме донепезила. Исследования взаимодействия с лекарственными средствами, проведенные *in vitro*, показывают, что кетоконазол и хинидин, ингибиторы CYP3A4 и 2D6, соответственно, ингибируют метаболизм донепезила. Поэтому эти и другие ингибиторы CYP3A4, такие как ингибиторы итраконазола и эритромицина, и ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин, могут ингибировать метаболизм донепезила. В исследовании с участием здоровых добровольцев, кетоконазол увеличил средние концентрации 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 лекарств следует использовать с осторожностью. Донепезил гидрохлорид может влиять на лекарства, обладающие антихолинергической активностью. Существует также потенциал для синергетической активности с одновременным лечением, включающим такие лекарства, как сукцинилхолин, другие нейромышечные блокирующие агенты или холинергические агонисты или бета-блокирующие агенты, которые оказывают влияние на сердечную проводимость.

Особые указания

Применение Сервонекса® у пациентов с тяжелой деменцией Альцгеймера, другими типами деменции или другими типами нарушений памяти (например, связанное с возрастом снижение познавательной способности) не было исследовано.

Обезболивание

Сервонекс® как ингибитор холинэстеразы, скорее всего, усиливает расслабление мышц сукцинилхолина во время анестезии.

Сердечно-сосудистые нарушения

Ингибиторы холинэстеразы могут оказывать ваготонические эффекты на частоту сердечных сокращений (например, брадикардию) из-за их фармакологического действия. Потенциал этого действия может быть особенно важен для пациентов с «синдромом больного синуса» или другими суправентрикулярными состояниями сердечной проводимости, такими как синоатриальный или атриовентрикулярный блок.

Сообщалось об обмороках и судорогах. При исследовании таких пациентов следует рассмотреть возможность блокады сердца или длинных синусоидных пауз.

Расстройства желудочно-кишечного тракта

Пациенты с повышенным риском развития язв, например с язвой желудка или те, кто получает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), должны контролироваться на наличие симптомов. Тем не менее, клинические исследования с донепезилом не показали усиления язвенной болезни по сравнению с плацебо, либо желудочно-кишечного кровотечения.

Мочеполовая система

Холиномиметики могут вызывать обструкцию оттока мочевого пузыря, хотя в клинических испытаниях донепезила не это не наблюдалось.

Неврологические расстройства

Приступы: Холиномиметики, как полагают, имеют некоторый потенциал к вызову генерализованных судорог. Тем не менее, припадочная активность также может быть проявлением болезни Альцгеймера.

Холиномиметики могут иметь потенциал усугублять или вызывать экстрапирамидные симптомы.

Нейролептический злокачественный синдром (HMC)

Сообщалось, что HMC, потенциально опасное для жизни состояние, характеризующееся гипертермией, ригидностью мышц, автономной нестабильностью, измененным сознанием и повышенными уровнями креатинфосфокиназы в сыворотке, встречалось очень редко в связи с донепезилом, особенно у пациентов, которые совместно получают сопутствующие антипсихотики. Дополнительные симптомы могут включать миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Если у пациента развиваются признаки и симптомы, указывающие на HMC, или необъяснимо высокая температура без дополнительных клинических проявлений HMC, лечение следует прекратить.

Пульмональные расстройства

Ингибиторы холинэстеразы из-за их холиномиметического действия следует назначать с осторожностью пациентам с историей астмы или обструктивной болезнью легких.

Следует избегать применения Сервонекса® вместе с другими ингибиторами ацетилхолинэстеразы, агонистов или антагонистов холинергической системы.

Тяжелая печеночная недостаточность

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью данных нет.

Смертность в клинических испытаниях сосудистой деменции

Коэффициент смертности в трех исследованиях сосудистой деменции (VaD), объединенных в группу донепезила гидрохлорида (1,7%), был численно выше, чем в группе плацебо (1,1%), однако эта разница не была статистически значимой. Большинство смертей у пациентов, принимающих либо донепезил гидрохлорид, либо плацебо, по-видимому, возникают из-за различных связанных с сосудами причин, которые можно было ожидать у пожилых людей с основными сосудистыми заболеваниями. Анализ всех серьезных нефатальных и фатальных сосудистых расстройств не показал различий в частоте появления в группе донепезила гидрохлорида по сравнению с плацебо.

В исследованиях, связанных с болезнью Альцгеймера ($n = 4146$), и когда эти исследования болезни Альцгеймера были объединены с другими исследованиями по деменции, включая исследования сосудистой деменции (всего $n = 6888$), смертность в группах плацебо в численном выражении превышала таковую в группах донепезила гидрохлорида ,

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать этот лекарственный препарат.

Беременность и лактация:

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.

Сервонекс® не следует применять во время беременности без явной необходимости.

Лактация

Донепезил проникал 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 транспортным средством и другими механизмами:

Донепезил оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом и использовать машины.

Деменция может привести к нарушению эффективности вождения или поставить под угрозу способность использовать оборудование. 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 вождение транспорта или эксплуатацию сложных машин.

Передозировка

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. Дозированные признаки холинергической стимуляции наблюдались у грызунов и включали уменьшение спонтанных движений, лежачее положение, шаткую походку, слезотечение, клонические судороги, депрессию дыхания, слюноотделение, миоз, фасцикуляцию и более низкую температуру поверхности тела.

Передозировка ингибиторами холинэстеразы может привести к холинергическому кризису, 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.

Как и в любом случае передозировки, следует использовать общие вспомогательные меры. Третичные антихолинергические средства, такие как атропин, могут быть использованы в качестве антидотов случае передозировки донепезила гидрохлорида. Рекомендуется принимать внутривенно сульфат атропина, титрованный до эффекта: начальная доза 1,0-2,0 мг внутривенно с последующими дозами на основе клинического ответа. Сообщалось о атипичных ответах со стороны кровяного давления и частоты сердечных сокращений при других холиномиметиках при совместном применении с четвертичными антихолинергическими средствами, такими как гликопирролат. Неизвестно, может ли

донепезил гидрохлорид и/или его метаболиты удаляться диализом (гемодиализ, перitoneальный диализ или гемофильтрация).

Форма выпуска

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

10 таблеток в ПВХ/ПВДХ блистере; 3 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 использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес

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

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

ИП ООО “BARAKA DORI FARM”

100100, г.Ташкент, Яккасарайский район, ул. Бобура, д. 16А.

Тел.: + 99878 1509797; +99893 3888782; факс: +99878 1509787.

pharmacovigilance@kusumhealthcare.uz