



## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА СЕРВОНЕКС®

**Препаратнинг савдо номи:** Сервонекс®

**Таъсир этувчи модда (ХПН):** донепезил гидрохлориди.

**Дори шакли:** плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

**Таркиби:**

Хар бир плёнка қобик билан қопланган таблетка қуйидагиларни сақлайди:

*фаол модда:* 5 мг/10 мг донепезил гидрохлориди;

*ёрдамчи моддалар:* лактоза моногидрати (Фарматоза 200 М), лактоза моногидрати (Целлактоза 80), микрокристалл целлюлоза (РН 102), коповидон К28, қисман қайта желатинланган крахмал 1500, магний стеарати, Опадрай II Оқ рангли 31G58920 ва тозаланган сув.

**Таърифи:** оқ рангдан деярли оқ ранггача, ҳар икки томони силлик, думалоқ, иккиёқлама қавариқ плёнка қобик билан қопланган таблеткалар.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** антихолинэстераз дори воситаси.

**АТХ коди:** N06DA02.

### **Фармакологик хусусиятлари**

#### **Фармакодинамикаси**

##### *Таъсир кўрсатиш механизми*

Донепезил гидрохлориди – бош мияда холинэстеразнинг устувор тури ҳисобланган ацетилхолинэстеразнинг селектив ва қайталанувчи ингибитори ҳисобланади. Донепезил ушбу ферментни, асосан, марказий асаб тизимидан ташқаридаги бутирилхолинэстеразга нисбатан 1000 баравар кучлироқ сусайтиради.

##### *Альцгеймер деменцияси*

Клиник синовларда иштирок қилаётган Альцгеймер деменциясига эга беморларда бир мартали суткалик 5 мг ёки 10 мг дозада донепезил гидрохлориди қўлланиши дозадан кейин ўлчанганда (эритроцитлар мембраналарида ўлчанган) ацетилхолинэстераз фаоллигининг, тааллуқли равишда, 63,6% ва 77,3% стационар сусайтирилишига олиб келган. Донепезил гидрохлориди билан эритроцитларда ацетилхолинэстераз (AChE) сусайтирилиши когнициянинг алоҳида жиҳатларини таҳлил қиладиган сезувчан кўламда ADAS-соддаги ўзгаришлар билан боғлиқлиги қайд этилган. Донепезил гидрохлоридининг нейрпатология асосини ташкил этадиган курс ўзгаришига потенциали ўрганилмаган. Шундай қилиб, донепезил гидрохлоридини касаллик ривожланишига таъсир кўрсатадиган дори воситаси сифатида баҳолаш мумкин эмас.

Альцгеймер деменциясини донепезил гидрохлориди билан даволаш самарадорлиги тўртта плацебо-назорат қилинадиган тадқиқотда (6 ой давомидаги 2 та синов ва 1 йил давомидаги 2 та синовда) ўрганилган.

6 ойлик клиник тадқиқот давомида таҳлил қуйидаги уч самарадорлик мезонидан фойдаланилган ҳолда донепезил билан даволаш яқунлангандан сўнг ўтказилган: ADAS-Cog (когнитив самарадорлик кўрсаткичи), даволовчи шифокорнинг оғир касалга қаровчи аёл томонидан қайд этилган ўзгаришларга асосланадиган тавсиялари (глобал функцияни ўлчаш) ва клиник деменцияни баҳолаш шкаласи кичик даражаларининг кундалик ҳаётдаги фаолияти (жамоат ишлари, уй ва қизиқишлар, шахсий гигиена имкониятлари чоралари).

Қуйида қайд этилган мезонларга мувофиқ бўлган беморлар даволашга жавоб берадиган деб ҳисобланган.

Жавоб = ADAS-Cогнинг энг камида 4 баллга яхшиланиши.  
 СІВІС ёмонлашиши мавжуд эмаслиги +  
 Клиник деменцияни баҳолаш шкаласи кичик даражаларининг кундалик ҳаётдаги фаоллиги ёмонлашиши мавжуд эмаслиги.

	Жавоб %	
	Аҳолини мақсадли даволаш n=365	Баҳоладиган аҳоли n=352
Плацебо гуруҳи	10%	10%
5 мг донепезил таблеткасини қабул қилган гуруҳ	18%*	18%*
10 мг донепезил таблеткасини қабул қилган гуруҳ	21%*	22%**

\* P <0,05

\*\* p <0,01

Донепезил таблеткалари даволашга жавоб берадиган беморлар фоизининг статистик аҳамиятли ошишини кўрсатди.

#### **Фармакокинетикаси**

##### *Сингши даражаси*

Плазмада максимал даражаларга перорал тарзда юборилгандан сўнг тахминан 3-4 соатдан кейин эришилади. Плазма концентрациялари ва эгри чизиқ остидаги майдон дозага мутаносиб равишда ошиб боради. Якуний ярим чиқариб юборилиш даври тахминан 70 соатни ташкил этади, шу туфайли бир неча бир кунлик дозалар юборилиши аста-секин мувозанат ҳолатига яқинлашишга олиб келади. Тахминий мувозанат ҳолатига терапия бошлангандан сўнг 3 ҳафта давомида эришилади. Мувозанат ҳолати ўрнатилиши билан плазмада донепезил гидрохлориди концентрацияси ва у билан боғлиқ фармакодинамик фаоллик кун давомида энг кўп ўзгарувчанликни намоён қилади.

Овқатланиш донепезил гидрохлориди сингшига таъсир кўрсатмайди.

##### *Тақсимланиши*

Донепезил тахминан 95% плазма оқсиллари билан боғланади. Унинг фаол 6-О-десметилдонепезил метаболити плазма оқсиллари билан боғланиши тўғрисидаги маълумотлар йўқ. Донепезилнинг организм турли тўқималарида тақсимланиши етарлича ўрганилмаган. Шунга қарамай, соғлом кўнгилли эркакларда ўтказилган масса баланси тадқиқотларида табиий 5 мг доза <sup>14</sup>C-белгиланган донепезил гидрохлориди юборилгандан сўнг 240 соатдан кейин <sup>14</sup>C-белгиланган донепезил гидрохлоридининг тахминан 28%и тикланмаган ҳолда қолган. Бу шундан далолат берадики, донепезил гидрохлориди ва/ёки унинг метаболитлари организмда 10 кундан кўпроқ муддат сақланиб қолиши мумкин.

##### *Биотрансформация / Ажралиб чиқиши*

Донепезил гидрохлориди организмдан ўзгармаган шаклда ажралиб чиқади ва P450 цитохроми тизими томонидан бир неча метаболитларга парчаланеди, бироқ улардан ҳаммаси ҳам идентификацияланмаган. Бир мартали 5 мг доза <sup>14</sup>C-белгиланган донепезил гидрохлориди юборилгандан сўнг плазманинг юборилган доза фоизларида ифодаланган радиоактивлиги асосан ўзгармаган донепезил гидрохлориди (30%), 6-О-десметил донепезил

(11% – донепезил гидрохлоридига ўхшаш фаолликни намоён қиладиган фақат метаболит), донепезил-цис-N-оксид (9%), 5-O-десметил-донепезил (7%) ва 5-O-десметил-донепезилнинг глюкуронидли конъюгати (3%) шаклида мавжуд бўлган. Умумий юбориладиган радиоактивликнинг тахминан 57%и пешоб билан ажралиб чиққан (17% ўзгармаган донепезил сифатида), 14,5%и эса нажас билан ажралиб чиққан, бу биотрансформацияни ва пешоб ажратмасини асосий ажралиб чиқиш йўллари сифатида тасдиқлайди. Донепезил гидрохлориди ва ёки унинг метаболитларидан исталган бирининг энтерогепатик рециркуляциясини тасдиқловчи ҳеч қандай далил-исботлар йўқ.

Донепезилнинг плазмадаги концентрацияси тахминан 70 соат ярим парчаланиш вақти билан пасаяди.

Жинс, ирқ ва чекиш донепезил гидрохлоридининг плазмадаги концентрациясига клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмайди. Донепезилнинг фармакокинетикаси соғлом кекса ёшдагиларда ёки Альцгеймер касаллигига ёхуд томир деменциясига эга беморларда расман ўрганилмаган. Бироқ беморлар плазмасидаги ўртача даражалар соғлом кўнгилли ёшлардаги кўрсаткичлар билан бир хил бўлган. Енгил ва ўртача жигар етишмовчилигига эга беморларда донепезил концентрацияси стационар ҳолатда: AUC кўрсаткичи ўртача миқдори 48% ва  $C_{max}$  кўрсаткичи ўртача миқдори 39%га юқориланган.

### **Қўлланилиши**

Плёнка қобик билан қопланган Сервонекс® таблеткалари Альцгеймернинг ўртача ва оғир деменциясини симптоматик даволаш учун тавсия этилган.

### **Қўллаш усули ва дозалари**

#### *Қўлланиш усули*

#### *Катта /кекса ёшдагилар*

Даволаш суткасига 5 мг доза (бир мартали дозалаш)дан бошланади. Даволашга эрта клиник жавобларни баҳолаш мумкин бўлиши ва донепезил гидрохлоридининг стационар концентрацияларига эришиш имконини бериш учун суткасига 5 мг доза энг камида бир ой давомида сақланиши керак. Суткасига 5 мг доза билан даволашнинг бир ойлик клиник баҳоланишидан сўнг Сервонекс® дозасини суткасига 10 мг (бир мартали дозалаш)гача ошириш мумкин. Максимал тавсия этиладиган суткалик доза 10 мг ни ташкил қилади. Суткасига 10 мг дан кўпроқ дозалар клиник синовларда ўрганилмаган. Даволаш Альцгеймер деменциясини ташхислаш ва даволаш тажрибасига эга шифокор томонидан бошланиши ва назорат қилиниши керак. Ташхис қабул қилинган тавсиялар (масалан, DSM IV, ICD 10)га мувофиқ ўтказилиши керак. Донепезил билан терапияни бемор томонидан дори воситаси қабул қилиниши мунтазам назорат қилинадиган беморга қараб туриладиган шароит мавжуд ҳолатдагина бошлаш керак. Қувватловчи терапия бемор учун терапевтик фойда мавжуд бўлган бутун давр мобайнида давом эттирилиши мумкин. Шу туфайли донепезилнинг клиник устунлиги мунтазам равишда қайта кўриб чиқилиши керак. Терапевтик самара исботлари бошқа мавжуд бўлмаган ҳолатда дори воситаси қабул қилинишини тўхтатиш масаласини кўриб чиқиш керак. Донепезилга индивидуал жавобни олдиндан тахмин қилиш мумкин эмас.

Даволаш тўхтатилгандан сўнг Сервонекс® ижобий таъсири аста-секин пасайиши кузатилади.

#### *Педиатрик гуруҳ*

Сервонекс® болалар ва 18 ёшдан кичик ўсмирлар учун тавсия этилмайди.

#### *Буйрак ва жигар етишмовчилигига эга беморлар*

Буйрак етишмовчилигига эга беморлар учун бир хил дозалаш схемаси буюрилиши мумкин, чунки донепезил гидрохлориди клиренс ушбу ҳолатга боғлиқ эмас.

Енгил ва ўртача жигар етишмовчилигида юқори экспозиция эҳтимоли туфайли доза оширилиши индивидуал чидамликка мувофиқ бажарилиши керак. Оғир жигар етишмовчилигига эга беморларда тегишли маълумотлар йўқ.

#### Юбориш усули

Сервонекс® кечки пайт, бевосита ухлашдан олдин перорал тарзда қабул қилиниши керак.

#### Ножўя таъсирлари

Диарея, мушак тортишишлари, толиқиш, кўнгил айнаши, қайт қилиш ва уйқусизлик энг тез-тез учрайдиган ножўя таъсирлар ҳисобланади.

Ягона ҳолатдан кўпроқ учрайдиган ножўя реакциялар қуйида тизим-аъзо синфи ва такрорланиш даражаси бўйича келтирилган. Такрорланиш даражаси қуйидагича белгиланади: жуда тез-тез ( $\geq 1/10$ ); тез-тез ( $\geq 1/100$  дан  $< 1/10$  гача); тез-тез эмас ( $\geq 1/1000$  дан  $< 1/100$  гача); кам ҳолларда ( $\geq 1/10000$  дан  $< 1/1000$  гача); жуда кам ҳолларда ( $< 1/10000$ ) ва номаълум (мавжуд маълумотлар бўйича аниқлаб бўлмайди).

Тизим-аъзо синфи	Жуда тез-тез	Тез-тез	Тез-тез эмас	Кам ҳолларда	Жуда кам ҳолларда
Юқумли касалликлар ва инвазиялар		Шамоллаш			
Метаболизм ва овқатланиш бузилиши		Анорексия			
Психиатрик касалликлар		Галлюцинациялар ** Хавотирлик ** Агрессив хатти-ҳаракат ** Аномал тушлар ва босинқирашлар **			
Асаб тизими бузилишлари		Ҳушидан кетиш * Бош айланиши Уйқусизлик	Томир тортишишлар *	Экстрапирамид симптомлари	Нейролептик хавфли синдром
Юрак касалликлари			Брадикардия	Синоатриал блокада Атриовентрикуляр блокада	
Меъда-ичак бузилишлари	Диарея Кўнгил айнаши	Қайт қилиш Қорин бўшлиғи бузилишлари	Меъда-ичак қон кетиши Ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак яралари сўлак гиперсекреция		

			си		
Гепатобилиар бузилишлар				Жигар дисфункцияси, шу жумладан гепатит***	
Тери ва териости бириктирувчи тўқималар бузилиши		Тошма Қичима			
Таянч-ҳаракатлантурувчи аппарат, бириктирувчи тўқималар ва суяклар бузилишлари		Мушак спазмалари			Суяк мушаклари ўткир некрози****
Буйрак ва таносил тизими бузилишлари		Қовуқ бўшлиғи			
Умумий касалликлар ва дори воситаси қўлланган жой ҳолати	Бош оғриши	Толиқиш Оғрик			
Тадқиқотлар			Мушакларда зардоб креатинкиназа концентрация сининг бироз ошиши		
Жароҳатлар ва захарланишлар		Бахтсиз ҳодиса			

\* Беморлар ҳушидан кетиш ёки томир тортишишлар юзасидан текширилганда юрак блокадаси ёки узун синусоид тўхталишлар эҳтимоли кўриб чиқилиши керак.

\*\* Доза камайтирилганда ёки даволаш тўхтатилганда галлюцинациялар, аномал тушлар, босинқирашлар, хавотирлик ва агрессив хатти-ҳаракатлар тўғрисидаги хабарлар йўқолган.

\*\*\* Тушунтириб бўлмайдиган жигар дисфункцияси ҳолатларида донепезил гидрохлориди қўлланишини бекор қилиш кўриб чиқилиши керак.

\*\*\*\* Суяк мушаклари ўткир некрози нейролептик хавфли синдромдан қатъи назар ҳамда донепезил қўлланишининг бошланиши ёки дозаси оширилиши билан яқин вақтга боғлиқликда пайдо бўлиши қайд этилган.

#### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар**

Донепезил гидрохлоридига, пиперидин ҳосилаларига ёки дори воситаси таркибидаги ҳар қандай ёрдамчи моддаларга ўта сезувчанлик.

### **Дориларнинг ўзаро таъсири**

Донепезил гидрохлориди ва/ёки унинг метаболитларидан исталган бири одамларда теофиллин, варфарин, циметидин ёки дигоксин метаболизмини сусайтирмайди. Донепезил гидрохлориди метаболизми дигоксин ёки циметидин бир вақтда қўлланишига боғлиқ эмас. *invitro* тадқиқотлари шуни тасдиқлаганки, P450 3A4 цитохроми изоферментлари ва камроқ даражада 2D6 донепезил метаболизмида иштирок қилади. Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири юзасидан ўтказилган *invitro* тадқиқотлари шуни тасдиқлайдики, кетоконазол ва хинидин, тааллуқли равишда, СҮР3А4 ва 2D6 ингибиторлари донепезил метаболизмини сусайтиради. Шу туфайли ушбу ҳамда бошқа итраконазол ва эритромицин ингибиторлари каби СҮР3А4 ингибиторлари ва флуоксетин каби СҮР2D6 ингибиторлари донепезил метаболизмини сусайтириши мумкин. Соғлом кўнгиллилар иштирокида ўтказилган тадқиқотда кетоконазол донепезилнинг ўртача концентрациясини тахминан 30%га оширган. Рифампицин, фенитоин, карбамазепин ва алкоголь каби ферментлар индукторлари донепезил даражасини пасайтириши мумкин. Сусайтирувчи ёки кучайтирувчи таъсир ҳажми номаълумлиги туфайли бундай дори воситалари комбинацияларидан эҳтиёткорлик билан фойдаланиш керак. Донепезил гидрохлориди антихолинергик фаолликка эга дори воситаларига таъсир кўрсатиши мумкин. Сукцинилхолин, бошқа нейро-мушакни блокировкловчи агентлар ёки холинергик агонистлар ёки бета-блокировкловчи агентлар каби юрак ўтказувчанлигига таъсир кўрсатадиган дори воситаларини ўз ичига оладиган бир вақтда даволаш билан синергетик фаоллик учун ҳам имконият мавжуд.

### **Махсус кўрсатмалар**

Оғир Альцгеймер деменциясига, бошқа турдаги деменцияларга ёки бошқа турдаги хотира бузилишлари (масалан, ёш билан боғлиқ билиш қобиляти пасайиши)га эга беморларда Сервонекс® қўлланиши тадқиқ қилинмаган.

#### *Оғриқсизлантириши*

Сервонекс® холинэстераз ингибитори каби, кўпроқ, анестезия вақтида сукцинилхолин мушаклар бўшашишини кучайтиради.

#### *Юрак-томир бузилишлари*

Холинэстераз ингибиторлари фармакологик таъсир туфайли юрак қисқаришлари частотасига (масалан, брадикардияга) ваготоник таъсир кўрсатиши мумкин. Ушбу таъсир имконияти, айниқса, “беморнинг синус синдроми”га ёки юрак ўтказувчанлигининг синоатриал ёки атриовентрикуляр блок каби бошқа суправентрикуляр ҳолатларига эга беморлар учун муҳим бўлиши мумкин.

Ҳушидан кетиш ва томир тортишишлар тўғрисида маълум қилинган. Бундай беморлар тадқиқ қилингандан юрак блокадаси ёки узун синусоид тўхталишлар эҳтимоли кўриб чиқилиши керак.

#### *Меъда-ичак йўли бузилишлари*

Яралар ривожланиш юқори хавфига, масалан, ошқозон ярасига эга беморлар ёки ностероидли яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП) қабул қилаётганлар симптомлар мавжудлиги юзасидан назорат қилиниши керак. Шунга қарамай, донепезил билан клиник тадқиқотлар плацебога нисбатан ярали касаллик ёхуд меъда-ичакдан қон кетиши кучайишини тасдиқламаган.

#### *Таносил тизими*

Холиномиметиклар қовуқ қочиши обструкциясини пайдо қилиши мумкин, гарчи донепезилнинг клиник синовларида бу кузатилмаган.

### *Неврологик касалликлар*

Хуружлар: Холиномиметиклар, тахмин қилинишича, генерализацияланган томир тортишишларини пайдо қилиш муайян потенциалига эга. Шунга қарамай, тутқаноқ фаоллиги ҳам Альцгеймер касаллиги аломати бўлиши мумкин.

Холиномиметиклар экстрапирамид симптомларини пайдо қилиш ёки оғирлаштириш потенциалига эга бўлиши мумкин.

### *Нейролептик хавфли синдроми*

Нейролептик хавфли синдроми гипертермия, мушаклар ригидлиги, муқобил нобарқарорлик, фикрлашдаги ўзгариш ва зардобда креатинфосфокиназ даражалари ошиши билан тавсифланадиган ҳаёт учун потенциал хавфли ҳолат бўлиб, айниқса, тааллуқли антипсихотик дори воситалари қабул қилаётган беморларда донепезил билан боғлиқ жуда кам ҳолатларда учраганлиги тўғрисида маълум қилинган. Қўшимча симптомлар миоглобинурия (рабдомиолиз) ва ўткир буйрак етишмовчилигини ўз ичига олиши мумкин. Агар беморда нейролептик хавфли синдромини тасдиқловчи аломатлар ва симптомлар ривожланса ёки нейролептик хавфли синдромининг қўшимча клиник аломатларисиз тушунтириб бўлмайдиган юқори тана ҳарорати бўлса, даволаш тўхтатилиши керак.

### *Пульмонал бузилишлар*

Холинэстераз ингибиторлари уларнинг холиномиметик таъсири туфайли астма тарихи ёки ўпка обструктив касаллигига эга беморларга эҳтиёткорлик билан буюрилиши керак.

Сервонекс® дори воситасининг бошқа ацетилхолинэстераз ингибиторлари, холинергик тизимнинг агонистлари ёки антагонистлари билан бирга қўлланишига йўл қўймаслик керак.

### *Оғир жигар етишмовчилиги*

Оғир жигар етишмовчилигига эга беморларда тегишли маълумотлар йўқ.

### *Томир деменцияси клиник синовларида ўлим ҳолати*

Томир деменцияси бўйича учта тадқиқотда ўлим ҳолати коэффициенти (VaD) донепезил гидрохлоридига бирлаштирилган гуруҳда (1,7%) плацебо гуруҳига нисбатан юқорироқ бўлган (1,1%), бироқ ушбу фарқ статистик аҳамиятли бўлмаган. Ёхуд донепезил гидрохлориди, ёхуд плацебо қабул қилаётган беморларда аксарият ўлим ҳолатлари, чамаси, томирлар билан боғлиқ турли сабаблар туфайли юз беради, бундай ҳолатларни асосий томир касалликларига эга кекса ёшдаги одамларда кутиш мумкин. Ўлим ҳолати билан боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган барча жиддий томир касалликлари таҳлили донепезил гидрохлориди гуруҳидаги аломатлар частотасида плацебога нисбатан фарқларни тасдиқламаган.

Альцгеймер касаллиги билан боғлиқ тадқиқотларда (n = 4146) ва ушбу Альцгеймер касаллиги тадқиқотлари деменция бўйича бошқа тадқиқотлар, шу жумладан томир деменцияси тадқиқоти билан бирлаштирилганда (жами n = 6888) плацебо гуруҳидаги ўлим ҳолати сон ифодасида донепезил гидрохлориди гуруҳларидаги тегишли кўрсаткичдан юқори бўлган.

### *Ёрдамчи моддалар*

Дори воситаси таркибида лактоза мавжуд. Галактозага чидамсизлик, Лаппа лактаза танқислиги ёки глюкоза-галактоза мальабсорбцияси каби кам учрайдиган ирсий муаммоларга эга беморлар ушбу дори воситасини қабул қилмасликлари керак.

### **Ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўлланиши:**

#### *Ҳомиладорлик*

Ҳомиладор аёлларда донепезил қўлланиши тўғрисида тегишли маълумотлар йўқ.

Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар тератоген таъсирни тасдиқламаган, бироқ туғишдан олдинги ва кейинги токсикликни тасдиқлаган. Одам учун потенциал хавфи номаълум.

Ҳомиладорлик вақтида аниқ заруратсиз Сервонекс® қўлланмаслиги керак.

#### *Лактация*

Донепезил каламушлар сутига сингиб ўтган. Донепезил гидрохлориди одам кўкрак сутига сингиб ўтиши ёки ўтмаслиги номаълум. Кўкракдан бола боқувчи аёлларда тадқиқотлар

ўтказилмаган. Шу туфайли донепезил қабул қилаётган аёллар кўкракдан бола боқишни тўхтатишлари керак.

### ***Транспорт воситасини бошқариш ва бошқа хавфли механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири:***

Донепезил автотранспортни бошқариш ва бошқа механизмлар билан ишлаш қобилиятига бироз ёки ўртача таъсир кўрсатади.

Деменция автотранспортни бошқариш самарадорлиги бузилишига олиб келиши ва бошқа механизмлар билан ишлаш қобилиятига хавф солиши мумкин. Бундан ташқари, донепезил, асосан, доза кучайтирилган ёки оширилганда толиқиш, бош айланиши ва мушак тортишишларини пайдо қилиши мумкин. Даволовчи шифокор донепезил қабул қилаётган беморларнинг транспортни бошқариш ёки мураккаб машиналардан фойдаланишни давом эттириш қобилиятини мунтазам равишда баҳолаб бориши керак.

### **Дозани ошириб юборилиши**

Маълумотларга кўра, сичқонлар ва каламушларда битта перорал доза юборилгандан сўнг донепезил гидрохлоридининг ўртача ўлим ҳолати билан яқунланадиган дозаси, тааллуқли равишда, 45 ва 32 мг ни ташкил этади ёки одам учун максимал тавсия қилинадиган кунига 10 мг дозадан тахминан 225 ва 160 барабар юқоридир. Холинергик стимуляциянинг дозаланган аломатлари кемирувчиларда кузатилган ва спонтан ҳаракатлар камайиши, ётган ҳолат, чайқалиб юриш, кўз ёшланиши, клиник тутқаноқлар, нафас олиш депрессияси, сўлак ажралиш, миоз, фасцикуляция ва тана юзаси пастроқ ҳароратини ўз ичига олган.

Холинэстераз ингибиторлари билан ортиқча дозаланиш кучли кўнгил айниши, қайт қилиш, сўлак ажралиши, терлаш, брадикардия, гипотония, нафас сиқилиши, коллапс ва томир тортишишлар билан тавсифланадиган холинергик кризисга олиб келиши мумкин. Мушак бўшашиши ошиши мумкин, бу респиратор мушаклар билан боғлиқ бўлса, ўлим ҳолатига олиб келиши мумкин.

Ҳар қандай ортиқча дозаланиш ҳолатидек, умумий ёрдам чораларидан фойдаланиш керак. Донепезил гидрохлориди ортиқча дозаланган ҳолатда атропин каби учламчи антихолинергик воситалар антидотав сифатида қўлланиши мумкин. Самарагача титрланган сульфат атропинни вена ичидан қабул қилиш тавсия этилади: дастлабки доза 1,0-2,0 мг, клиник жавоб асосидаги келгуси дозалар билан вена ичидан юборилади. Холиномиметиклар гликопирролат каби бошқа тўртламчи антихолинергик воситалар билан бирга қўлланганда қон босими ва юрак қисқаришлари частотаси томонидан атипик жавоблар тўғрисида маълум қилинган. Донепезил гидрохлориди ва/ёки унинг метаболитлари диализ (гемодиализ, перитонеал диализ ёки гемофильтрация) билан ажралиб чиқиши номаълум.

### **Чиқарилиш шакли**

14 та таблеткадан ПВХ/ПВДХ блистерда: 2 тадан блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга картон ўрамда.

10 та таблеткадан ПВХ/ПВДХ блистерда: 3 тадан блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга картон ўрамда.

### **Сақлаш шароити**

Курук, ёруғликдан ҳимояланган жойда 25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

### **Яроқлилик муддати**

3 йил.

Препарат яроқлилик муддати ўтгач қўлланилмасин.



**Дорихонадан бериш тартиби**  
Рецепт бўйича.

**Ишлаб чиқарувчи:**  
Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

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

**Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситасини сифати бўйича эътирозлар  
(таклифлар)ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили:**

“BARAKA DORI FARM” МЧЖ ХК

100100, Тошкент шаҳри, Яккасарой тумани, Бобур кўчаси, 16А-уй.

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

pharmacovigilance@kusumhealthcare.uz