

Склад

діюча речовина: донепезилу гідрохлорид;

1 таблетка містить донепезилу гідрохлориду 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: калію полакрилін; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; мононатрію цитрат безводний; аспартам (Е 951); натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма

Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: таблетки круглої форми, плоскі, зі скошеними краями від білого до майже білого кольору, з тисненням «5» з одного боку та гладенькі з іншого боку;

таблетки по 10 мг: таблетки круглої форми, плоскі, зі скошеними краями від білого до майже білого кольору, з тисненням «10» з одного боку та гладенькі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група

Засоби, які застосовують при деменції. Інгібітори холінестерази. Код АТХ N06D A02.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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 (ЦНС).

Деменція при хворобі Альцгеймера

Відомо, що у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, які брали участь у клінічних дослідженнях, введення донепезилу у дозі 5 мг або 10 мг 1 раз на добу 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 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 вивчали у чотирьох плацебоконтрольованих дослідженнях: двох дослідженнях тривалістю 6 місяців і двох дослідженнях тривалістю 1 рік.

Відомо, що у 6-місячному клінічному дослідженні проводили аналіз ефективності лікування донепезилом на підставі об'єднання трьох критеріїв: кількість балів за шкалою ADAS-Cog (показник когнітивної функції), кількість балів за шкалою для оцінки стану пацієнта лікарем або особами, які доглядають за пацієнтом (шкала CIBIC+, показник загальної функції) та кількість балів за підшкалою для оцінки повсякденної активності при клінічних ознаках деменції (показник здатності виконувати суспільні справи, домашню роботу, улюблені справи та обслуговувати себе).

Пацієнтами, у яких з'явилась реакція на лікування, вважатимуться пацієнти, які відповідають критеріям, що наводяться нижче.

Реакція: покращення результату оцінки за шкалою ADAS-Cog мінімум на 4 бали, відсутність погіршення результату оцінки за шкалою CIBIC+, відсутність погіршення результату за підшкалою для оцінки повсякденної активності при клінічних ознаках деменції.

Групи пацієнтів	Реакція (%)	
	Популяція, згрупована залежно від призначеного лікування n = 365	Усі пацієнти, у яких провели оцінку n = 352

Група застосування плацебо	10 %	10 %
Група застосування донепезилу в дозі 5 мг	18 %*	18 %*
Група застосування донепезилу в дозі 10 мг	21 %*	22 %**

* $p < 0,05$;

** $p < 0,01$.

Донепезил спричиняв залежне від дози статистично достовірне збільшення відносної кількості пацієнтів, у яких виникала реакція на лікування.

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 спричиняє поступове 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 метаболізуватися у печінці за допомогою ізоферментів системи цитохрому P450 з утворенням багатьох метаболітів, серед яких не всі були ідентифіковані. 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-десметилдонепезилу (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 куріння в анамнезі 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 чи судинною деменцією. Проте середня концентрація у плазмі крові у хворих людей і у молодих здорових добровольців була подібною.

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»).

Показання

Лікарський засіб Донекус[®], таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, показаний для симптоматичного лікування деменції Альцгеймерівського типу легкого або середнього ступеня тяжкості.

Протипоказання

Підвищена чутливість до донепезилу гідрохлориду, похідних піперидину або до будь-яких допоміжних інгредієнтів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

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 флуоксетин, 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, зменшуючи їх дію. Синергічна активність може проявлятися при одночасному прийомі лікарського засобу Донекс[®] з сукцинілхоліном, іншими міорелаксантами, холінергічними агоністами або бета-блокаторами, які впливають на провідність серця.

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 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 холінерастери, може посилювати розслаблення м'язів при застосуванні міорелаксантів деполяризуючого типу дії (сукцинілхолінового типу) під час анестезії.

Серцево-судинні порушення: інгібітори холінерастери через свою фармакологічну дію можуть виявляти ваготонічний вплив на частоту серцевих скорочень (наприклад, викликати брадикардію). Такий вплив може мати особливе значення для пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла або іншими порушеннями надшлуночкової провідності, наприклад із синоатріальною або атріовентрикулярною блокадою.

Були зафіксовані випадки синкопе та судом. При обстеженні таких пацієнтів особливу увагу потрібно звертати на стан провідної системи серця і враховувати можливість блокади провідності або довгих пауз синусового вузла.

Відомо, що в післяреєстраційному періоді повідомлялося про подовження інтервалу QTc та *torsade de pointes* (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Рекомендується з обережністю застосовувати пацієнтам, у яких попередньо спостерігалось подовження інтервалу QTc чи відомо з сімейного анамнезу про подовження інтервалу QTc, пацієнтам, які застосовують препарати, що впливають на інтервал QTc, пацієнтам з захворюваннями серця (наприклад, некомпенсована серцева недостатність, нещодавній інфаркт міокарду, брадиаритмією) або з електролітними порушеннями (гіпокаліємія, гіпомангіємія). Може знадобитися клінічний моніторинг (ЕКГ).

Шлунково-кишкові порушення: потрібно ретельно спостерігати за станом шлунково-кишкового тракту пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку виразок, зокрема у пацієнтів із виразковою хворобою в анамнезі або у пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні препарати. Проте у клінічних дослідженнях із застосуванням донепезилу не спостерігалось збільшення частоти проявів виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки або шлунково-кишкової кровотечі порівняно із застосуванням плацебо.

Порушення з боку органів сечостатевої системи: холіноміметики можуть спричиняти порушення відтоку сечі, хоча у клінічних дослідженнях із застосуванням донепезилу такі порушення не спостерігались.

Неврологічні порушення: епілептичні напади: вважають, що холіноміметики мають здатність спричиняти генералізовані судоби. Проте такі напади також можуть бути проявом самої хвороби Альцгеймера.

Холіноміметики мають здатність посилювати або спричиняти екстрапірамідні розлади.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС)

ЗНС – це небезпечний для життя стан, який характеризується гіпертермією, ригідністю м'язів, розладами з боку вегетативної нервової системи, порушенням свідомості та підвищенням рівня креатинфосфокінази в сироватці крові, особливо у пацієнтів, які отримують супутню терапію антипсихотичними препаратами. ЗНС, зокрема, може ускладнитися міоглобінурією (рабдоміолізом) та гострою нирковою недостатністю. Потрібно припинити лікування при появі у пацієнта ознак та симптомів, що вказують на ЗНС, або при появі високої температури нез'ясованої етіології без додаткових клінічних проявів.

Легеневі захворювання: інгібітори холінестерази через їх холіноміметичний вплив потрібно призначати з обережністю пацієнтам із бронхіальною астмою в анамнезі або з хронічною обструктивною хворобою легенів.

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

Значні порушення функції печінки: дані щодо пацієнтів зі значними порушеннями функції печінки відсутні.

Летальність у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із судинною деменцією: відомо, що було проведено 3 клінічних дослідження тривалістю по 6 місяців, з участю пацієнтів, які відповідають критеріям NINDS-AIREN для вірогідної або можливої судинної деменції. Критерії NINDS-AIREN були розроблені для виявлення пацієнтів, у яких деменція може бути спричинена винятково судинними причинами, і для виключення пацієнтів із хворобою Альцгеймера. У першому дослідженні частота летальних випадків становила 2/198 (1 %) при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 5 мг, 5/206 (2,4 %) – при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 10 мг і 7/199 (3,5 %) – при застосуванні плацебо. У другому дослідженні частота летальних випадків становила 4/208 (1,9 %) при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 5 мг, 3/215 (1,4 %) – при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 10 мг і 1/193 (0,5 %) – при застосуванні плацебо. У третьому дослідженні частота летальних випадків становила 11/648 (1,7 %) при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 5 мг і 0/326 (0 %) – при застосуванні плацебо. В усіх трьох дослідженнях при

судинній деменції частота летальних випадків в об'єднаній групі застосування донепезилу гідрохлориду (1,7 %) у кількісному відношенні була вищою, ніж у групі застосування плацебо (1,1 %), проте ця різниця не була статистично достовірною. Більшість летальних випадків у пацієнтів, які приймали або донепезилу гідрохлорид, або плацебо, була спричинена різними судинними причинами, яких можна очікувати у людей літнього віку із існуючим судинним захворюванням. При аналізі всіх серйозних нелетальних і летальних судинних явищ не відзначалась різниця у частоті цих явищ між групами застосування донепезилу гідрохлориду і плацебо.

Згідно з даними досліджень застосування донепезилу гідрохлориду при хворобі Альцгеймера (n = 4146), а також об'єднаними даними досліджень при хворобі Альцгеймера і досліджень при деменції, включаючи дослідження при судинній деменції (загалом n = 6888), частота летальних випадків у групах застосування плацебо у кількісному відношенні перевищувала частоту у групах застосування донепезилу гідрохлориду.

Застереження щодо допоміжних інгредієнтів

До складу лікарського засобу Донекс[®] входить лактоза, тому його не рекомендується застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими та набутими порушеннями у вигляді непереносимості фруктози або галактози, недостатності лактази, синдрому мальабсорбції глюкози-галактози або дефіциту сахарази-ізомальтази.

До складу препарату входить аспартам – похідна речовина фенілаланіну, що являє небезпеку для хворих на фенілкетонурію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Достовірні дані щодо застосування донепезилу вагітним жінкам відсутні.

Відомо, що в експериментах на тваринах не відзначався тератогенний ефект, але виникали ознаки токсичності у пери- та постнатальний період. Потенційний ризик для людини залишається невідомим.

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

Період годування груддю

Відомо, що донепезил виділяється 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.

Оскільки донепезил може викликати стомлюваність, запаморочення, судоми м'язів, особливо на початку лікування або при збільшенні дози, він може мати незначний або помірний несприятливий вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами.

Водночас, деменція також може стати причиною погіршення здатності пацієнта керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Відповідно, у період лікування донепезилом лікар повинен регулярно оцінювати здатність пацієнтів керувати автомобілем або використовувати складні механічні пристрої.

Особливості щодо 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 при застосуванні міорелаксантів деполяризуючого типу дії (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 мати особливе значення для пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла або іншими порушеннями надшлуночкової провідності, наприклад із синоатріальною або атріовентрикулярною блокадою.

Були зафіксовані випадки синкопе та судом. При обстеженні таких пацієнтів особливу увагу потрібно звертати на стан провідної системи серця і враховувати можливість блокади провідності або довгих пауз синусового вузла.

Відомо, що в післяреєстраційному періоді повідомлялося про подовження інтервалу QTc та *torsade de pointes* (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Рекомендується з обережністю застосовувати пацієнтам, у яких попередньо спостерігалось подовження інтервалу QTc чи відомо з сімейного анамнезу про подовження інтервалу QTc, пацієнтам, які застосовують препарати, що

впливають на інтервал QTc, пацієнтам з захворюваннями серця (наприклад, некомпенсована серцева недостатність, нещодавній інфаркт міокарду, брадиаритмією) або з електролітними порушеннями (гіпокаліємія, гіпомагніємія). Може знадобитися клінічний моніторинг (ЕКГ).

Шлунково-кишкові порушення: потрібно ретельно спостерігати за станом шлунково-кишкового тракту пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку виразок, зокрема у пацієнтів із виразковою хворобою в анамнезі або у пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні препарати. Проте у клінічних дослідженнях із застосуванням донепезилу не спостерігалось збільшення частоти проявів виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки або шлунково-кишкової кровотечі порівняно із застосуванням плацебо.

Порушення з боку органів сечостатевої системи: холіноміметики можуть спричиняти порушення відтоку сечі, хоча у клінічних дослідженнях із застосуванням донепезилу такі порушення не спостерігались.

Неврологічні порушення: епілептичні напади: вважають, що холіноміметики мають здатність спричиняти генералізовані судоми. Проте такі напади також можуть бути проявом самої хвороби Альцгеймера.

Холіноміметики мають здатність посилювати або спричиняти екстрапірамідні розлади.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС)

ЗНС – це небезпечний для життя стан, який характеризується гіпертермією, ригідністю м'язів, розладами з боку вегетативної нервової системи, порушенням свідомості та підвищенням рівня креатинфосфокінази в сироватці крові, особливо у пацієнтів, які отримують супутню терапію антипсихотичними препаратами. ЗНС, зокрема, може ускладнитися міоглобінурією (рабдоміолізом) та гострою нирковою недостатністю. Потрібно припинити лікування при появі у пацієнта ознак та симптомів, що вказують на ЗНС, або при появі високої температури нез'ясованої етіології без додаткових клінічних проявів.

Легеневі захворювання: інгібітори холінестерази через їх холіноміметичний вплив потрібно призначати з обережністю пацієнтам із бронхіальною астмою в анамнезі або з хронічною обструктивною хворобою легенів.

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

Значні порушення функції печінки: дані щодо пацієнтів зі значними порушеннями функції печінки відсутні.

Летальність у клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із судинною деменцією: відомо, що було проведено 3 клінічних дослідження тривалістю по 6 місяців, з участю пацієнтів, які відповідають критеріям NINDS-AIREN для вірогідної або можливої судинної деменції. Критерії NINDS-AIREN були розроблені для виявлення пацієнтів, у яких деменція може бути спричинена винятково судинними причинами, і для виключення пацієнтів із хворобою Альцгеймера. У першому дослідженні частота летальних випадків становила 2/198 (1 %) при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 5 мг, 5/206 (2,4 %) – при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 10 мг і 7/199 (3,5 %) – при застосуванні плацебо. У другому дослідженні частота летальних випадків становила 4/208 (1,9 %) при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 5 мг, 3/215 (1,4 %) – при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 10 мг і 1/193 (0,5 %) – при застосуванні плацебо. У третьому дослідженні частота летальних випадків становила 11/648 (1,7 %) при застосуванні донепезилу гідрохлориду у дозі 5 мг і 0/326 (0 %) – при застосуванні плацебо. В усіх трьох дослідженнях при судинній деменції частота летальних випадків в об'єднаній групі застосування донепезилу гідрохлориду (1,7 %) у кількісному відношенні була вищою, ніж у групі застосування плацебо (1,1 %), проте ця різниця не була статистично достовірною. Більшість летальних випадків у пацієнтів, які приймали або донепезилу гідрохлорид, або плацебо, була спричинена різними судинними причинами, яких можна очікувати у людей літнього віку із існуючим судинним захворюванням. При аналізі всіх серйозних нелетальних і летальних судинних явищ не відзначалась різниця у частоті цих явищ між групами застосування донепезилу гідрохлориду і плацебо.

Згідно з даними досліджень застосування донепезилу гідрохлориду при хворобі Альцгеймера (n = 4146), а також об'єднаними даними досліджень при хворобі Альцгеймера і досліджень при деменції, включаючи дослідження при судинній деменції (загалом n = 6888), частота летальних випадків у групах застосування плацебо у кількісному відношенні перевищувала частоту у групах застосування донепезилу гідрохлориду.

Застереження щодо допоміжних інгредієнтів

До складу лікарського засобу Донекс[®] входить лактоза, тому його не рекомендується застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими та набутими порушеннями у вигляді непереносимості фруктози або галактози, недостатності лактази, синдрому мальабсорбції глюкози-галактози або дефіциту сахарази-ізомальтази.

До складу препарату входить аспартам – похідна речовина фенілаланіну, що являє небезпеку для хворих на фенілкетонурію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Достовірні дані щодо застосування донепезилу вагітним жінкам відсутні.

Відомо, що в експериментах на тваринах не відзначався тератогенний ефект, але виникали ознаки токсичності у пери- та постнатальний період. Потенційний ризик для людини залишається невідомим.

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

Період годування груддю

Відомо, що донепезил виділяється 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.

Оскільки донепезил може викликати стомлюваність, запаморочення, судоми м'язів, особливо на початку лікування або при збільшенні дози, він може мати незначний або помірний несприятливий вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами.

Водночас, деменція також може стати причиною погіршення здатності пацієнта керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Відповідно, у період лікування донепезилом лікар повинен регулярно оцінювати здатність пацієнтів керувати автомобілем або використовувати складні механічні пристрої.

Спосіб застосування та дози

Дорослі / особи літнього віку

Лікування починати з дози 5 мг 1 раз на добу.

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 лікарського засобу можна збільшити до 10 мг 1 раз на добу. Максимальна рекомендована добова доза становить 10 мг. Дози, що перевищують 10 мг на добу, не вивчали у клінічних дослідженнях.

Лікування слід розпочинати і продовжувати під контролем лікаря, який має досвід діагностики деменції Альцгеймерівського типу і лікування таких пацієнтів. Діагноз потрібно ставити відповідно до загальноприйнятих рекомендацій. 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 це 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. Щодо пацієнтів зі значними порушеннями функції печінки дані відсутні.

Спосіб застосування

Лікарський засіб Донекс® слід приймати перорально ввечері, перед сном. Таблетку слід покласти на язик та дати їй розпастися перед проковтуванням з водою або без води, залежно від того, чому надає перевагу пацієнт.

У разі порушень сну, включаючи незвичайні сновидіння, кошмари або безсоння (див. розділ «Побічні реакції»), можна розглянути можливість прийому препарату вранці.

Діти.

Лікарський засіб Донекс® не рекомендується застосовувати дітям віком до 18 років.

Передозування

Відомо, що летальна разова пероральна доза донепезилу гідрохлориду для мишей і щурів становить у середньому 45 і 32 мг/кг відповідно, що приблизно в

225 і 160 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини (10 мг/добу). У тварин спостерігалися дозозалежні ознаки холінергічної стимуляції, які включали зниження спонтанної рухової активності, положення лежачи на животі, хиткість ходи, слюзотечу, клонічні судоми, пригнічення дихання, слинотечу, міоз, фасцикуляції та зниження температури шкірних покривів.

Передозування інгібіторів холінестерази 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 мати летальний наслідок через припинення дії дихальних м'язів.

Як і у випадку передозування будь-якого іншого препарату, слід вжити загальні підтримувальні заходи. При передозуванні донепезилу як антидот можна застосовувати третинні антихолінергічні засоби, наприклад атропін. Рекомендується вводити внутрішньовенно атропіну сульфату, поступово збільшуючи дозу до досягнення терапевтичного ефекту. Початкова доза препарату становить 1–2 мг внутрішньовенно, а наступні дози слід 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. Чи виводиться донепезилу гідрохлорид та/або його метаболіти шляхом діалізу (гемодіаліз, перитонеальний діаліз або гемофільтрація), залишається невідомим.

Побічні ефекти

Найчастішими побічними явищами є діарея, судоми м'язів, втома, нудота, блювання та безсоння.

Частота нижченаведених 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;

З боку метаболізму і травлення: часто – анорексія.

Психіатричні порушення: часто – галюцинації**, ажитація**, агресивна поведінка**, порушення сну, нічні жахи**; частота невідома – підвищення лібідо,

гіперсексуальність.

З боку нервової системи: часто – синкопе*, запаморочення, безсоння; нечасто – судоми*; рідко – екстрапірамідні розлади; дуже рідко – злоякісний нейрорептичний синдром (ЗНС) ; частота невідома – плевростотонус (синдром Пізи).

З боку серця: 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 – діарея, нудота; часто – блювання, дискомфорт у животі; нечасто – шлунково-кишкова кровотеча, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, гіперсалівація.

Гепатобіліарні порушення: рідко – дисфункція печінки, включаючи гепатит***.

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипання, свербіж.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: часто – судоми м'язів; дуже рідко – рабдоміоліз****.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: часто – нетримання сечі.

Системні порушення та реакції у місці введення: дуже часто – головний біль; часто – підвищена втомлюваність, біль.

Результати обстежень: нечасто – незначне збільшення у концентрації м'язової креатинкінази у сироватці крові.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення: часто – нещасний випадок, включаючи падіння.

* При обстеженні пацієнтів зі синкопе або епілептичним нападом потрібно враховувати можливість блокади провідності або довгих пауз синусового вузла (див. розділ «Особливості застосування»).

** Повідомляли, що галюцинація, ажитація та агресивна поведінка зникали після зниження дози або відміни лікування.

*** У випадках дисфункції печінки із невідомої причини рекомендується розглянути можливість припинення застосування донепезилу.

**** Повідомлялося про те, що рабдоміоліз виникав незалежно від ЗНС, з чіткою часовою залежністю від початку лікування донепезилом та підвищення дози.

Термін придатності

3 роки

Умови зберігання

Зберігати у недоступному для дітей місці. Не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6 блістерів у картонній пачці.

По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Дженефарм СА

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

18-й км Маратонос Аве, Палліні Аттікі, 15351, Греція