

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
ДОНЕКС®,
таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 5 мг або 10 мг
(1 таблетка містить донепезилу 5 мг або 10 мг)**

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Деменції Альцгеймерівського типу легкого або середнього ступеня тяжкості - це один з різновидів деменції, що уражає одного з 20 людей віком понад 65 років, однак хворобою Альцгеймера можуть хворіти і особи молодшого віку. Захворюваність для всіх типів деменції знаходиться на рівні 10-15 нових випадків на тисячу людей за рік і 5-8 випадків для хвороби Альцгеймера, що становить приблизно половину від загального числа щорічних діагнозів деменцій. Літній вік — головний фактор ризику виникнення цього захворювання. На кожні п'ять років після 65-річного віку захворюваність збільшується приблизно вдвічі, виростаючи від 3 випадків в 65 років до 69 випадків до 95 років. Існують і статеві відмінності — жінки частіше хворіють на хворобу Альцгеймера, особливо після 85 років. Поширеність хвороби в популяції залежить від різних факторів, у тому числі від захворюваності та смертності. Оскільки захворюваність зростає з віком, необхідно неодмінно враховувати середній вік населення досліджуваної країни чи регіону. У США, станом на 2000 рік, близько 1,6 % населення, як в цілому, так і в групі 65-74 років, мали хворобу Альцгеймера. У групі 75-84 років цей показник становив уже 19 %, а серед громадян, чий вік перевищив 84 роки, поширеність хвороби становила 42 %. У менш розвинених країнах поширеність хвороби нижча. За даними ВООЗ, деменцією страждає 0,379 % світового населення, до 2030 року цей показник може значно збільшитися і 0,556 % населення може бути уражено цією хворобою.

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Донепезил отримав схвалення FDA (US Food and Drug Administration) в 1996 р і Європейської агенції з лікарських засобів (European Medicines Agency) в 1997 р. Загалом, донепезил був схвалений для використання більш, ніж у 90 країнах світу, включаючи всі держави - члени Європейського Союзу і США. Отримані результати широкого використання донепезилу дозволили оцінити безпеку та ефективність даного препарату в рамках метааналізу, що був опублікований 18 червня 2018 року в Кокрейнівській базі даних (Cochrane Database of Systematic Reviews).

Метою цього метааналізу, проведеного вченими Великобританії, була оцінка клінічної ефективності та безпеки донепезилу у людей з легкою, помірною або важкою деменцією при хворобі Альцгеймера, а також порівняння ефективності та безпеки різних доз цього лікарського засобу та тривалості застосування для формування оптимальних клінічних рекомендацій.

У метааналіз було включено тридцять досліджень, загальна кількість учасників яких становила 8257. У дослідженнях ефективність та безпеку донепезилу оцінювали при його застосуванні у капсулах в дозі 5 мг/добу або 10 мг/добу. Тривалість лікування у різних дослідженнях продовжувалась 12, 24, 24-26 і 52 тижні. Більшість досліджень тривали шість місяців або менше, лише одне невелике дослідження тривало 52 тижні. Учасники 21 дослідження мали легку і помірну ступінь деменції, 5 - середню і важку, 4 - важку ступінь.

Виявилося, що найбільш суттєвим був позитивний вплив донепезилу на когнітивні функції (мислення, пам'ять, мову), що оцінювалося у різних дослідженнях за допомогою шкал оцінки когнітивних функцій пацієнтів при хворобі Альцгеймера.

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ЩОДО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Існують обмежені дані щодо використання лікарського засобу Донекс у пацієнтів з важкими порушеннями роботи печінки, а також при його

застосуванні у пацієнтів із вираженою деменцією Альцгеймерівського типу, іншими видами деменції або іншими типами погіршення пам'яті (наприклад, при віковому зниженні когнітивних функцій).

VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Синкопе (короткочасна втрата свідомості через гостру недостатність кровопостачання головного мозку)	Синкопе настає раптово. Йому може передувати виникнення слабкості, відчуття нудоти, запаморочення. Потім - темніє в очах, з'являється холодний піт, погіршуються слух і зір, людина втрачає свідомість і падає. На вигляд вона стає дуже блідою, пульс - слабкий або зовсім не відчутний, дихання - поверхневе, майже непомітне, кінцівки холодні, м'язи розслаблені, судоми, зазвичай, не виникають. Цей стан триває 20-40 секунд, найбільше - декілька хвилин, проходить самостійно. Коли свідомість повертається, людина відчуває слабкість, ломоту в тілі.	Лікування Донексом можна розпочинати тільки у тому разі, якщо у пацієнта є помічник, який буде регулярно контролювати прийом цього препарату пацієнтом. Якщо у пацієнта виникла короткочасна втрата свідомості на тлі використання препарату Донекс, необхідно звернутися до лікаря та розповісти йому про це, з метою корегування лікування та прийняття рішення про доцільність подальшого застосування Донексу. Завжди потрібно приймати препарат відповідно до рекомендацій лікаря або, як це зазначено в інструкції для медичного застосування, що дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.
Злоякісний нейролептичний синдром (стан, що характеризується підвищенням температури тіла, посиленням потовиділенням, порушенням психіки, вираженим серцебиттям, порушенням ритму серця)	При застосуванні препарату рідко, але може виникати злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС) - стан, що загрожує життю. Зазвичай, він проявляється вираженим напруженням скелетних м'язів (ригідністю), коли людина не у змозі керувати своїми рухами, підвищенням температури тіла, посиленням потовиділенням, вираженим серцебиттям, порушенням ритму серця. Також при ЗНС може виникнути порушення психіки (від відчуття тривоги, сплутаності свідомості – до її значної приглушеності (коми), чи тяжкої кататонії, коли людина застигає у незручній позі на тривалий час і не вступає у контакт з оточуючими).	Лікування Донексом можна розпочинати тільки у тому разі, якщо у пацієнта є помічник, який буде регулярно контролювати прийом цього препарату пацієнтом. Оскільки при злоякісному нейролептичному синдромі (ЗНС) самопочуття пацієнта може суттєво погіршитися і він не завжди може вступати у контакт з оточуючими, родичі чи опікуни повинні негайно повідомити лікаря про те, що сталося з пацієнтом, а саме, що виникла м'язова ригідність, підвищилася температура тіла, збільшилося потовиділення, виникло серцебиття чи інше порушення ритму серця, а також – порушення психіки. У разі появи у пацієнта симптомів злоякісного нейролептичного синдрому або нез'ясовної дуже високої температури тіла без інших клінічних проявів ЗНС, прийом усіх нейротропних лікарських засобів, у тому числі Донекса необхідно припинити і негайно звернутися до лікуючого лікаря.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
		Завжди потрібно приймати препарат відповідно до рекомендацій лікаря або, як це зазначено в інструкції для медичного застосування, що дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.
<p>Шлунково-кишкові кровотечі, особливо у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку виразки</p>	<p>При застосуванні лікарського засобу Донекс існує ймовірність виникнення шлунково-кишкових кровотеч, особливо у пацієнтів, які мають підвищений ризик розвитку виразки травного тракту. Проте, у клінічних дослідженнях із застосуванням донепезилу (діючої речовини препарату Донекс) не спостерігалось збільшення частоти виникнення виразок шлунка, дванадцятипалої кишки або шлунково-кишкових кровотеч у порівнянні із плацебо (таблетки - «пустишки», що не містять донепезилу).</p>	<p>Лікування Донексом можна розпочинати тільки у тому разі, якщо у пацієнта є помічник, який буде регулярно контролювати прийом цього препарату пацієнтом.</p> <p>При застосуванні лікарського засобу Донекс необхідно ретельно спостерігати за станом травного тракту, а саме: за появою больових відчуттів у животі, чорного кольору калу чи алої крові у випорожненнях. Особливо пильного спостереження потребують пацієнти з виразковою хворобою у минулому або пацієнти, які приймають нестероїдні протизапальні препарати.</p> <p>У разі, якщо з'явилися описані вище симптоми, потрібно негайно припинити застосування препарату Донекс і повідомити про ці симптоми лікуючого лікаря.</p> <p>Завжди потрібно приймати препарат відповідно до рекомендацій лікаря або, як це зазначено в інструкції для медичного застосування, що дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.</p>
<p>Застосування у пацієнтів з непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози (захворювання травного тракту, які характеризуються або нестачею ферменту лактази, що відповідає за засвоєння лактози – складової тваринного молока, чи ферментів, що</p>	<p>Глюкоза та галактоза є продуктами, що утворюються з лактози (молочного цукру), яка міститься у тваринному молоці, під впливом ферменту - лактази. На тлі нестачі цього ферменту у травному тракті, чи при порушенні процесу всмоутування продуктів розпаду лактози, вживання молока чи молочних продуктів призводить до появи метеоризму (здуття живота), болю у животі, проносу, іноді - блювання. При цьому кал стає знебарвленим, м'яким, об'ємним, шкіра - сухою, можуть з'явитися заїди, виникнути набряки, хворі, зазвичай, худнуть.</p> <p>До складу препарату Донекс входить лактози моногідрат. Тому, у пацієнтів з непереносимістю</p>	<p>Лікування Донексом можна розпочинати тільки у тому разі, якщо у пацієнта є помічник, який буде регулярно контролювати прийом цього препарату пацієнтом.</p> <p>Пацієнтам із рідкісними спадковими чи набутими порушеннями, такими як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення всмоутування глюкози-галактози, не слід приймати цей лікарський засіб.</p> <p>Завжди потрібно приймати препарат відповідно до рекомендацій лікаря або, як це зазначено в інструкції для медичного застосування, що дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.</p>

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
сприяють всмоктуванню продуктів розпаду лактози)	галактози, дефіцитом лактази, чи порушенням процесу всмоктування продуктів розпаду лактози використання препарату Донекс може призвести до появи зазначеної вище симптоматики, погіршення самопочуття та стану здоров'я таких пацієнтів.	
Одночасне використання з іншими міорелаксантами (лікарські засоби, що розслаблюють скелетні м'язи) або холінергічними агоністами (лікарські засоби, що стимулюють роботу залоз травного тракту, потових, слинних, бронхіальних залоз, а також - органів травного тракту, дихальної системи, зменшують частоту серцевих скорочень і зменшують артеріальний тиск), або бета-блокуючими засобами (лікарські засоби, що зменшують роботу серця, що призводить до зменшення сили та частоти серцевих скорочень і зниження артеріального тиску)	Одночасне використання препарату Донекс з міорелаксантами або холінергічними агоністами, або бета-блокуючими засобами може спричинити передозування через односпрямовану надмірну дію препаратів на певні органи та системи. Передозування може проявлятися такими симптомами: сильна нудота, блювання, слинотеча, підвищене потовиділення, зменшення частоти серцевих скорочень, зниження артеріального тиску, пригнічення дихання, судоми. М'язова слабкість може мати летальний наслідок, в результаті розслаблення та припинення дії дихальних м'язів.	Лікування Донексом можна розпочинати тільки у тому разі, якщо у пацієнта є помічник, який буде регулярно контролювати прийом цього препарату пацієнтом. Не слід використовувати Донекс разом з препаратами, що розслаблюють скелетні м'язи або холінергічними агоністами, або бета-блокуючими засобами. Завжди потрібно приймати препарат відповідно до рекомендацій лікаря або, як це зазначено в інструкції для медичного застосування, що дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Посилення м'язової релаксації сукцинілхолінового типу (розслаблення скелетних м'язів, спричинене певною	Під час наркозу Донекс може посилювати розслаблення скелетних м'язів, так званого, сукцинілхолінового типу, що спричинюється певною групою лікарських засобів. Це може призвести до пригнічення дихання через блокаду дихальних м'язів (міжреберних та діафрагмальних).

Ризик	Що відомо
групою лікарських засобів) під час наркозу	
Ваготонічний вплив на синоатріальні та атріовентрикулярні вузли, виникнення брадикардії (посилення впливу блукаючого нерва на діяльність основних вузлів провідної системи серця)	Прийом Донексу може спричинити уповільнення серцебиття, зменшення частоти серцевих скорочень до 45-50 ударів за хвилину.
Порушення відтоку сечі	Прийом Донексу може спричинити порушення відтоку сечі, що може проявлятися появою болю, утрудненням сечовипускання або, навіть, повним припиненням сечовиділення.
Судоми	Прийом Донексу може спричинити появу судом (мимовільне скорочення м'язів, що може мати безболісний перебіг (посмикування м'язів) або супроводжуватися больовими відчуттями (від терпимих - до нестерпних).
Екстрапірамідні розлади	Донекс має здатність посилювати або спричиняти екстрапірамідні розлади, що мають такі прояви: <ul style="list-style-type: none"> - сповільнення рухів, в першу чергу - зменшення їх амплітуди, швидкості, кількості. При цьому, порушується динаміка рухової активності, спостерігається шаркаюча хода, рідке мигання, збідніння міміки, тиха мова, зміна почерка - порушення утримування рівноваги - тремтіння рук - скутість м'язів, що призводить до порушення постави: людина стає згорбленою, руки притиснуті до тулуба, ноги напівзігнуті. Скутість м'язів рук та ніг може супроводжуватися болем
Застосування у пацієнтів з астмою або обструктивним захворюванням легенів в анамнезі	Донекс потрібно призначати з обережністю пацієнтам із бронхіальною астмою в анамнезі або з хронічною обструктивною хворобою легенів, оскільки у них він може спричинити підвищення тону м'язів гладенької мускулатури бронхів і розвиток спазму бронхів. Ознаками спазму бронхів є: утруднене дихання з подовженим видихом, поява сухих і вологих хрипів в легенях, фіолетово-синюшне забарвлення шкіри і слизових оболонок.
Застосування у період вагітності або у період лактації	Достовірні дані про застосування Донексу вагітними жінками відсутні. Донекс не рекомендується застосовувати протягом періоду вагітності за винятком випадків крайньої необхідності. Відомо, що донепезил (діюча речовина Донексу) виділяється у молоко щурів. Дослідження Донексу за участі жінок у період годування груддю не проводили, тому залишається невідомим, чи проникає Донекс у грудне молоко жінок. Тим не менш, у період лікування донепезилом жінкам слід припинити годування груддю.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у пацієнтів з важкими порушеннями роботи печінки	<p>Дані про наслідки застосування препарату Донекс у пацієнтів зі значними порушеннями функції печінки не були отримані. Натомість відомо, що у пацієнтів зі слабко або помірно вираженими порушеннями функції печінки збільшувалася рівноважна концентрація донепезилу, при цьому AUC збільшувалася на 48 %, а середня C_{max} збільшувалась на 39 %.</p> <p>Через можливе збільшення системної дії при слабкому або помірному порушенні функції печінки (див. розділ «Фармакокінетика») збільшувати дозу потрібно залежно від індивідуальної переносимості. Для пацієнтів зі значними порушеннями функції печінки не було отримано даних.</p> <p>Однак, зважаючи на особливості фармакокінетики, слід ретельно контролювати стан пацієнтів із значними порушеннями печінки, які застосовують Донекс.</p>
Застосування у пацієнтів із вираженою деменцією Альцгеймера, іншими видами деменції або іншими типами погіршення пам'яті (наприклад, вікове когнітивне зниження)	<p>Застосування Донексу 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.</p>

VI.2.5 РЕЗЮМЕ ДОДАТКОВИХ ЗАХОДІВ МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Донекс містить інформацію про те, як потрібно використовувати лікарський засіб, а також про ризики та рекомендації щодо мінімізації цих ризиків. Запобіжні заходи, описані в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Застосування лікарського засобу Донекс не потребує застосування додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

Не застосовано.

VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН ДО ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Оскільки це перша редакція ПУР, резюме змін, внесених до Плану управління ризиками, не представлено.