

Version 1.4

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dospelin 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Dospelin 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Dospelin 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg υδροχλωρικής δονεπεζίλης, που ισοδυναμούν με 4,56 mg ελεύθερης βάσης δονεπεζίλης.

Dospelin 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg υδροχλωρικής δονεπεζίλης, που ισοδυναμούν με 9,12 mg ελεύθερης βάσης δονεπεζίλης.

Έκδοχο:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Dospelin 5 mg περιέχει 74,10 mg λακτόζη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Dospelin 10 mg περιέχει 148,20 mg λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Dospelin 5 mg είναι λευκά, αμφίκυρτα, κυλινδρικά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Dospelin 10 mg είναι κίτρινα, αμφίκυρτα, κυλινδρικά επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα δισκία Dospelin ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες/Ηλικιωμένοι:

Η θεραπεία αρχίζει με χορήγηση 5 mg (εφ' άπαξ ημερήσια δόση).

Το Dospelin πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα το βράδυ, αμέσως πριν από την κατάκλιση. Η ημερήσια δόση των 5 mg πρέπει να διατηρείται για τουλάχιστον 1 μήνα ώστε να εκτιμηθεί η αρχική κλινική αντίδραση στη θεραπεία με Dospelin και να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα συγκέντρωσης της υδροχλωρικής δονεπεζίλης. Μετά από εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης σε θεραπεία ενός μήνα με 5 mg Dospelin την ημέρα, η εφ' άπαξ ημερήσια δόση Dospelin μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg. Η μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη δόση είναι 10 mg. Δεν έχουν γίνει κλινικές μελέτες με δόσεις μεγαλύτερες των 10 mg την ημέρα.

Για δοσολογίες που δεν είναι εφικτό να πραγματοποιηθούν με αυτήν την περιεκτικότητα, είναι διαθέσιμη μία άλλη περιεκτικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στη διάγνωση και τη θεραπεία της άνοιας Alzheimer. Η διάγνωση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τα αποδεκτά κριτήρια (π.χ. DSM IV, ICD 10). Η θεραπεία με την υδροχλωρική donepezίλη πρέπει να αρχίζει μόνο εφόσον υπάρχει άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή και θα ελέγχει τακτικά τη λήψη του φαρμάκου. Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να συνεχίζεται για όσο διάστημα υπάρχουν θεραπευτικά οφέλη για τον ασθενή. Κατά συνέπεια, το κλινικό όφελος της υδροχλωρικής donepezίλης πρέπει να επανεκτιμάται σε τακτική βάση. Η πιθανότητα διακοπής της θεραπείας πρέπει να εξετάζεται όταν δεν παρατηρείται πλέον θεραπευτική δράση. Η ατομική ανταπόκριση στην υδροχλωρική donepezίλη δεν είναι δυνατόν να προκαθορισθεί.

Σε περίπτωση διακοπής του φαρμάκου παρατηρείται μια σταδιακή μείωση των ευεργετικών αποτελεσμάτων της υδροχλωρικής donepezίλης.

Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια:

Παρόμοιο δοσολογικό σχήμα είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια καθώς η κάθαρση της υδροχλωρικής donepezίλης δεν επηρεάζεται από αυτήν την κατάσταση.

Λόγω της πιθανής αυξημένης έκθεσης στο φάρμακο ασθενών με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 5.2.) αύξηση της δόσης μπορεί να πραγματοποιηθεί ανάλογα με την ανεκτικότητα του ασθενούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με βαριά ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιά/Εφηβοί:

Το Dospelin δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

4.3 Αντενδείξεις

Το Dospelin αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην υδροχλωρική donepezίλη, στα παράγωγα πιπεριδίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που περιέχονται στη σύνθεσή του.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση του Dospelin σε ασθενείς με βαριάς μορφής άνοια Alzheimer, άλλων μορφών άνοιας ή άλλων δυσλειτουργιών της μνήμης (π.χ. εξασθένηση της γνωστικής λειτουργίας λόγω ηλικίας), δεν έχει ερευνηθεί.

Αναισθησία: Το Dospelin, ως αναστολέας της χολινεστεράσης, είναι πιθανό να επιτείνει την μυοχάλαση τύπου σουκινυλοχολίνης κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

Καρδιοαγγειακές Καταστάσεις: Λόγω της φαρμακολογικής τους δράσης, οι αναστολείς της χολινεστεράσης μπορεί να έχουν παρασυμπαθητικομιμητική δράση στην καρδιακή συχνότητα (π.χ. βραδυκαρδία). Η πιθανότητα εμφάνισης της δράσης αυτής μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου ή άλλες υπερκοιλιακές διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας, όπως φλεβοκομβοκολπικός ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός.

Υπάρχουν αναφορές αιφνίδιας απώλειας συνειδήσεως και σπασμών. Κατά τη μελέτη των ασθενών αυτών πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ανάπτυξης κολποκοιλιακού αποκλεισμού ή μακρών διακοπών της αγωγιμότητας ως συνέπεια διαταραχών του φλεβόκομβου.

Γαστρεντερικές καταστάσεις: Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση έλκους, π.χ., αυτοί με ιστορικό έλκους ή εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εμφάνιση σχετικών συμπτωμάτων. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες με υδροχλωρική donepezίλη δεν έδειξαν καμία αύξηση, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo), της συχνότητας ανάπτυξης πεπτικού έλκους ή αιμορραγίας από το γαστρεντερικό στους ασθενείς.

Ουροποιογεννητικό : Αν και δεν έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με υδροχλωρική donepezίλη, τα χολινεργικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστης.

Νευρολογικές Καταστάσεις: Σπασμοί: Τα χολινεργικά φάρμακα πιστεύεται ότι έχουν τη δυνατότητα να προκαλούν γενικευμένους σπασμούς. Ωστόσο, η εμφάνιση σπασμών μπορεί επίσης να αποτελεί εκδήλωση της νόσου του Alzheimer.

Τα χολινομιμητικά μπορεί να έχουν τη δυνατότητα να επιδεινώσουν ή να επάγουν εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Πνευμονικές Καταστάσεις: Λόγω της χολινεργικής δράσης τους, οι αναστολείς της χολινεστεράσης πρέπει να συνταγογραφούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της υδροχλωρικής donepezίλης με άλλους αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, αγωνιστές ή ανταγωνιστές του χολινεργικού συστήματος πρέπει να αποφεύγεται.

Βαριάς μορφής ηπατική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική ανεπάρκεια.

Το Dospelin περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην γαλακτόζη, έλλειψης λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Θνησιμότητα σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με αγγειακή άνοια

Τρεις κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με βάση τα κριτήρια NINDS – AIREN για πιθανή ή ενδεχόμενη αγγειακή άνοια (VaD). Τα κριτήρια NINDS – AIREN είναι έτσι σχεδιασμένα ώστε να αναγνωρίζουν τους ασθενείς των οποίων η άνοια οφείλεται εξ' ολοκλήρου σε αγγειακά αίτια και να αποκλείουν εκείνους με άνοια Alzheimer. Στην πρώτη μελέτη, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 2/198 (1%) για τους ασθενείς σε θεραπεία με υδροχλωρική donepezίλη 5 mg, 5/206 (2.4%) για τους ασθενείς σε θεραπεία με υδροχλωρική donepezίλη 10 mg και 7/199 (3.5%) για τους ασθενείς σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (placebo). Στην δεύτερη μελέτη, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 4/208 (1.9%) με την υδροχλωρική donepezίλη 5 mg, 3/215 (1.4%) με την υδροχλωρική donepezίλη 10 mg και 1/193 (0.5%) με το εικονικό φάρμακο (placebo). Στην τρίτη μελέτη, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 11/648 (1.7%) με την υδροχλωρική donepezίλη 5 mg και 0/326 (0%) με το εικονικό φάρμακο (placebo). Τα συνδυασμένα ποσοστά θνησιμότητας των τριών κλινικών μελετών αγγειακής άνοιας ήταν αριθμητικά υψηλότερα για την ομάδα της υδροχλωρικής donepezίλης (1.7%) από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (placebo) (1.1%), ωστόσο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η πλειονότητα των θανάτων ασθενών που λάμβαναν είτε υδροχλωρική donepezίλη είτε εικονικό φάρμακο (placebo) φαίνονται να οφείλονται

σε διάφορες αγγειακής προέλευσης αιτίες που ούτως ή άλλως μπορεί να αναμένονται σε έναν ηλικιωμένο πληθυσμό με προϋπάρχουσα αγγειακή πάθηση. Μία ανάλυση όλων των σοβαρών μοιραίων και μη αγγειακών επεισοδίων δεν έδειξε διαφορά στο ρυθμό εμφάνισής τους μεταξύ της ομάδας της υδροχλωρικής δονεπεξίλης και του εικονικού φαρμάκου. Σε αναδρομικές μελέτες της νόσου Alzheimer (n= 4146), και όταν αυτές οι μελέτες συγκρίθηκαν αναδρομικά με άλλες μελέτες για την άνοια συμπεριλαμβανομένων των μελετών για την αγγειακή άνοια (σύνολο n= 6888), το ποσοστό θνησιμότητας στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (placebo) ξεπερνούσε αριθμητικά αυτό της ομάδας της υδροχλωρικής δονεπεξίλης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η υδροχλωρική δονεπεξίλη και/ή οι μεταβολίτες της δεν αναστέλλουν τον μεταβολισμό της θεοφυλλίνης, βαρφαρίνης, σιμετιδίνης ή διγοξίνης στον άνθρωπο. Ο μεταβολισμός της υδροχλωρικής δονεπεξίλης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση σιμετιδίνης ή διγοξίνης. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι στο μεταβολισμό της δονεπεξίλης εμπλέκονται τα ισοένζυμα 3A4 του κυτοχρώματος P450 και σε μικρότερο βαθμό τα ισοένζυμα 2D6. Μελέτες αλληλεπιδράσεων που πραγματοποιήθηκαν *in vitro* δείχνουν ότι η κετοκοναζόλη και η κινιδίνη, ουσίες-αναστολείς των CYP 3A4 και 2D6 αντίστοιχα, αναστέλλουν τον μεταβολισμό της δονεπεξίλης. Επομένως, αυτές και άλλες ουσίες-αναστολείς του CYP 3A4, όπως η ιτρακοναζόλη και η ερυθρομυκίνη, καθώς και αναστολείς του CYP2D6, όπως η φλουοξετίνη μπορούν να αναστείλουν το μεταβολισμό της δονεπεξίλης. Σε μία μελέτη με υγιείς εθελοντές, η κετοκοναζόλη αύξησε τη μέση συγκέντρωση της δονεπεξίλης περίπου κατά 30 %. Επαγωγείς ενζύμων, όπως η ριφαμπικίνη, η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και το οινόπνευμα μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της δονεπεξίλης. Μια και το μέγεθος ενός ανασταλτικού ή επαγωγικού αποτελέσματος δεν είναι γνωστό, τέτοιοι συνδυασμοί φαρμάκων πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Η υδροχλωρική δονεπεξίλη μπορεί να αλληλεπιδράσει με φάρμακα που έχουν αντιχολινεργική δράση. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα συνεργικής δράσης σε ταυτόχρονη θεραπεία που περιλαμβάνει φάρμακα, όπως σουκινυλοχολίνη και άλλους αναστολείς της νευρομυϊκής σύναψης ή χολινεργικούς αγωνιστές ή βήτα αναστολείς, που έχουν επίδραση στην καρδιακή αγωγιμότητα.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της δονεπεξίλης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα, δεν έχουν παρουσιάσει τερατογόνο δράση, αλλά έχουν δείξει περί- και μεταγεννητική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Η υδροχλωρική δονεπεξίλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο.

Γαλουχία:

Η δονεπεξίλη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν η υδροχλωρική δονεπεξίλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και δεν υπάρχουν μελέτες σε θηλάζουσες μητέρες. Κατά συνέπεια η υδροχλωρική δονεπεξίλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από τη θηλάζουσα μητέρα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Dospelin έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Η άνοια μπορεί να προκαλέσει μείωση της ικανότητας οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Επιπλέον, η

δονεπεζίλη μπορεί να προκαλέσει κόπωση, ζάλη και μυϊκές κράμπες, κυρίως όταν ξεκινά η θεραπεία ή αυξάνεται η δόση. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να εκτιμά ανά τακτά διαστήματα την ικανότητα των ασθενών που βρίσκονται υπό θεραπεία με δονεπεζίλη, να συνεχίσουν να οδηγούν ή να χειρίζονται πολύπλοκες μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι διάρροια, μυϊκές κράμπες, κόπωση, ναυτία, εμετός και αϋπνία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε περισσότερες από μια μεμονωμένες περιπτώσεις, κατατάσσονται παρακάτω, ανά οργανικό σύστημα και ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισης τους σε: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και άγνωστης συχνότητας (δεν μπορούν να προσδιοριστούν από τα διαθέσιμα στοιχεία).

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Κοινό κρυολόγημα		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Ψευδαισθήσεις* *, Ψυχοκινητική διέγερση**, Επιθετική συμπεριφορά**		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Συγκοπτικό επεισόδιο*, Ζάλη, Αϋπνία	Σπασμοί*	Εξωπυραμιδικά συμπτώματα
Καρδιακές διαταραχές			Βραδυκαρδία	Φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια, Ναυτία	Έμετος, Κοιλιακές διαταραχές	Γαστρεντερική αιμορραγία, Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας***

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, συνδετικού ιστού και οστών		Μυϊκές κράμπες		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Ακράτεια ούρων		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κεφαλαλγία	Κόπωση, Άλγος		
Παρακλινικές εξετάσεις			Μικρή αύξηση της συγκέντρωσης της μυϊκής κινάσης της κρεατινίνης στον ορό	
Κακώσεις και		Ατύχημα		

* Όταν ελέγχεται η περίπτωση συγκοπτικού επεισοδίου ή σπασμών, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα καρδιακού αποκλεισμού ή παρατεταμένων φλεβοκομβικών παύσεων (βλέπε παράγραφο 4.4).

** Περιστατικά ψευδαισθήσεων, ψυχοκινητικής διέγερσης και επιθετικής συμπεριφοράς, που αναφέρθηκαν, επαλείφθηκαν μετά από μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας.

*** Σε περιπτώσεις εμφάνισης ανεξήγητων ηπατικών διαταραχών πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του φαρμάκου.

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπολογισθείσα μέση θανατηφόρος δόση της υδροχλωρικής δονεπεξίλης μετά από χορήγηση μίας απλής, από του στόματος δόσης σε ποντικούς και αρουραίους είναι 45 και 32 mg/kg, αντίστοιχα, ή περίπου 225 και 160 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης των 10 mg την ημέρα. Σημεία χολινεργικής διέγερσης, δόσοεξαρτώμενα, παρατηρήθηκαν σε ζώα και περιλαμβάνουν μειωμένη αυτόματη κινητικότητα, πρηγή θέση, ασταθή βηματισμό, δακρύρροια, κλονικούς σπασμούς, καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας, σιελόρροια, μύση, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, μείωση επιφανειακής θερμοκρασίας σώματος.

Υπερδοσολογία με αναστολείς της χολινεστεράσης μπορεί να οδηγήσει σε χολινεργική κρίση, που χαρακτηρίζεται από σοβαρή ναυτία, εμετό, σιελόρροια, εφίδρωση, βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική καταστολή, collapsus και σπασμούς. Αυξανόμενη μυϊκή αδυναμία είναι πιθανή και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο εάν προσβληθούν οι αναπνευστικοί μύς.

Όπως σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας, γενικά μέτρα υποστήριξης πρέπει να εφαρμοστούν. Τριτοταγή αντιχολινεργικά, όπως η ατροπίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν αντίδοτα σε περίπτωση υπερδοσολογίας με δονεπεξίλη. Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση θειϊκής ατροπίνης με τιτλοποίηση της δόσης μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα: μία αρχική δόση των 1.0 με 2.0 mg IV και ακολουθούν δόσεις που βασίζονται στην κλινική ανταπόκριση. Μη τυπικές ανταποκρίσεις στην πίεση του αίματος και στην καρδιακή συχνότητα έχουν αναφερθεί με άλλα

χολινεργικά φάρμακα όταν χορηγήθηκαν με τεταρτοταγή αντιχολινεργικά, όπως glycopyrrolate. Δεν είναι γνωστό εάν η υδροχλωρική donepezίλη και/ή οι μεταβολίτες της μπορούν να απομακρυνθούν με διύλιση (αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοδιήθηση).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: φάρμακα κατά της άνοιας, αναστολέας ακετυλοχολινεστεράσης, κωδικός ATC: N06DA02.

Η υδροχλωρική donepezίλη είναι ένας ειδικός και αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης, που αποτελεί την προέχουσα χολινεστεράση στον εγκέφαλο. Η υδροχλωρική donepezίλη είναι *in vitro* περισσότερο από 1000 φορές πιο ισχυρός αναστολέας αυτού του ενζύμου από τη βουτυρυλχολινεστεράση, ένα ένζυμο που υπάρχει κυρίως εκτός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Άνοια Alzheimer

Σε ασθενείς με άνοια Alzheimer που έλαβαν μέρος σε κλινικές δοκιμές, χορήγηση εφ' άπαξ ημερησίων δόσεων των 5 ή 10 mg υδροχλωρικής donepezίλης είχε σαν αποτέλεσμα την αναστολή της δραστηριότητας της ακετυλοχολινεστεράσης (στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων) σε σταθεροποιημένα επίπεδα, που ήταν ίση προς 63,6% και 77,3% αντίστοιχα, όταν μετρήθηκε μετά τη χορήγηση των δόσεων. Η προκαλούμενη από την υδροχλωρική donepezίλη, αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) στα ερυθροκύτταρα έχει αποδειχτεί ότι σχετίζεται με αλλαγές της ADAS-cog, μίας ευαίσθητης κλίμακας που εξετάζει εκλεκτικά κάποιες πλευρές της γνωστικής λειτουργίας. Η δυνατότητα της υδροχλωρικής donepezίλης να τροποποιεί την πορεία της υποκείμενης νευροπαθολογίας δεν έχει μελετηθεί. Κατά συνέπεια, η υδροχλωρική donepezίλη δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει κάποιο αποτέλεσμα επί της εξέλιξης της ασθένειας.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με την υδροχλωρική donepezίλη έχει μελετηθεί σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, δύο μελέτες διάρκειας 6 μηνών και δύο μελέτες διάρκειας ενός έτους.

Έγινε ανάλυση των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών εξάμηνης θεραπείας με donepezίλη χρησιμοποιώντας συνδυασμό τριών κριτηρίων αποτελεσματικότητας: της ADAS-cog (κλίμακα της γνωστικής λειτουργίας), της CIBIC (κριτήριο της συνολικής λειτουργικότητας), και την Υποκλίμακα ADL (Activities of Daily Living) της Κλίμακας Κλινικής Σταδιοποίησης της Άνοιας (κριτήριο ικανότητας σε θέματα κοινωνικά, οικιακά, προσωπικού ενδιαφέροντος καθώς και προσωπικής φροντίδας).

Οι ασθενείς που εκπλήρωσαν τα κάτωθι κριτήρια θεωρήθηκαν ως ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία:

Ανταπόκριση = - Βελτίωση τουλάχιστον 4 βαθμών στην κλίμακα ADAS-cog

Μη επιδείνωση στη CIBIC +

Μη επιδείνωση στην Υποκλίμακα ADL (Activities of Daily Living) της Κλίμακας Κλινικής Σταδιοποίησης της Άνοιας

	% Ανταπόκριση	
	Σύνολο Προγραμματισμένων Ασθενών για	Πληθυσμός που αξιολογήθηκε

	Θεραπεία (ITT analysis) n=365	n=352
Placebo Group	10%	10%
Ομάδα υδροχλωρικής δονεπεξίλης 5 mg	18%*	18%*
Ομάδα υδροχλωρικής δονεπεξίλης 10 mg	21%*	22%**

* p<0.05

** p<0.01

Η υδροχλωρική δονεπεξίλη προκάλεσε μία δοσοεξαρτώμενη στατιστικά σημαντική αύξηση στο ποσοστό των ασθενών που κρίθηκαν ως ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 3-4 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η συγκέντρωση στο πλάσμα και η AUC αυξάνονται ανάλογα με τη δόση. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της κατανομής του φαρμάκου στον οργανισμό είναι περίπου 70 ώρες, κατά συνέπεια, η χορήγηση πολλαπλών εφ' άπαξ ημερήσιων δόσεων οδηγεί βαθμιαία σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Κατά προσέγγιση, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 3 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μετά την επίτευξή της, οι συγκεντρώσεις της υδροχλωρικής δονεπεξίλης στο πλάσμα και η σχετική φαρμακοδυναμική της δραστηριότητα παρουσιάζουν πολύ μικρή διαφοροποίηση κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει την απορρόφηση της υδροχλωρικής δονεπεξίλης.

Κατανομή: Η υδροχλωρική δονεπεξίλη δεσμεύεται σε ποσοστό περίπου 95% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Δεν είναι γνωστός ο βαθμός δέσμευσης του ενεργού μεταβολίτη 6-0-απομεθυλιωμένη δονεπεξίλη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η κατανομή της υδροχλωρικής δονεπεξίλης στους διάφορους σωματικούς ιστούς δεν έχει μελετηθεί επακριβώς. Ωστόσο, σε μία μελέτη με αντικείμενο τη συνολική κατανομή του φαρμάκου στο σώμα ("mass balance") που έγινε σε υγιείς άρρενες εθελοντές, 240 ώρες μετά τη χορήγηση απλής δόσης 5 mg ¹⁴C- ραδιοσημασμένης υδροχλωρικής δονεπεξίλης, περίπου 28% της ραδιοσημασμένης ποσότητας παρέμενε στον οργανισμό. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι η υδροχλωρική δονεπεξίλη και/ή οι μεταβολίτες της μπορούν να παραμείνουν στον οργανισμό για περισσότερο από 10 ημέρες.

Μεταβολισμός/Απέκκριση: Η υδροχλωρική δονεπεξίλη απεκκρίνεται αφ' ενός μεν αναλλοίωτη στα ούρα, αφ' ετέρου δε μεταβολίζεται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 σε διάφορους μεταβολίτες, εκ των οποίων ορισμένοι δεν έχουν ταυτοποιηθεί. Μετά από χορήγηση μίας απλής δόσης 5 mg ¹⁴C-σημασμένης υδροχλωρικής δονεπεξίλης, η ραδιενεργή δραστηριότητα στο πλάσμα, σαν ποσοστό της χορηγούμενης δόσης, οφείλεται κυρίως στην αναλλοίωτη υδροχλωρική δονεπεξίλη (30%), στην 6-0-απομεθυλιωμένη δονεπεξίλη (11 % - ο μόνος μεταβολίτης που επιδεικνύει παρόμοια δράση με την υδροχλωρική δονεπεξίλη), στο donepezil-cis-N-oxide (9%), στην 5-0-απομεθυλιωμένη δονεπεξίλη (7%) και στο συνεζευγμένο γλυκουρονίδιο της 5-0-απομεθυλιωμένης δονεπεξίλης (3%). Ποσοστό 57% περίπου της ολικής ραδιενεργού δόσης απομακρύνθηκε μέσω των ούρων (17% ως αναλλοίωτη δονεπεξίλη) και 14,5% απομακρύνθηκε μέσω των κοπράνων, υποδεικνύοντας ότι ο βιομεταβολισμός και η απέκκριση δια των ούρων είναι οι κύριες απεκκριτικές οδοί. Δεν υπάρχουν ενδείξεις εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας της

υδροχλωρικής δονεπεξίλης και/ή των μεταβολιτών της.

Ο χρόνος ημιζωής της δονεπεξίλης στο πλάσμα είναι περίπου 70 ώρες.

Το φύλο, η φυλή και η ύπαρξη ιστορικού καπνίσματος δεν έχουν κλινικώς σημαντική επίδραση επί των συγκεντρώσεων της υδροχλωρικής δονεπεξίλης στο πλάσμα. Η φαρμακοκινητική της δονεπεξίλης δεν έχει μελετηθεί επίσημα σε υγιή ηλικιωμένα άτομα ή ασθενείς με Alzheimer ή σε ασθενείς με αγγειακή άνοια. Ωστόσο, η μέση συγκέντρωση στο πλάσμα των ασθενών ήταν παρόμοια σε μεγάλο βαθμό με τη μέση συγκέντρωση στο πλάσμα των νεαρών υγιών εθελοντών.

Ασθενείς με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια εμφάνισαν αυξημένες συγκεντρώσεις δονεπεξίλης στη σταθεροποιημένη κατάσταση, αύξηση της μέσης AUC κατά 48% και της μέσης C_{max} κατά 39% (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εκτεταμένοι έλεγχοι σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η δονεπεξίλη έχει ελάχιστες επιδράσεις εκτός από την επιθυμητή φαρμακολογική δράση της, που είναι σύμφωνη με το ρόλο της ως χολινεργικός διεγέρτης (βλέπε παράγραφο 4.9). Η δονεπεξίλη δεν είναι μεταλλαξιογόνος σε δοκιμασίες μετάλλαξης με βακτηριακά κύτταρα ή κύτταρα θηλαστικών. Θραύση χρωματοσωμάτων *in vitro* παρουσιάστηκε σε κάποιο βαθμό, σε συγκεντρώσεις εμφανώς τοξικές για τα κύτταρα και περισσότερο από 3000 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα. Δεν παρατηρήθηκε θραύση χρωματοσωμάτων ή άλλες γονιδιοτοξικές επιδράσεις στο μοντέλο μελέτης μικροπυρήνων κυττάρων ποντικών *in vivo*. Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και σε ποντίκια, δεν έδειξαν πιθανή ογκογόνο δράση.

Η υδροχλωρική δονεπεξίλη δεν είχε καμία επίδραση επί της γονιμότητας σε αρουραίους και δεν παρουσίασε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά είχε μία μικρή επίδραση στον αριθμό των θνησιγενών εμβρύων και των νεογνών που επιβίωσαν, όταν χορηγήθηκε σε εγκύους αρουραίους, σε δόσεις 50 φορές μεγαλύτερες της ανθρώπινης δόσης (βλέπε παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική

Άμυλο αραβοσίτου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Υδρόξυ-πρόπυλο κυτταρίνη

Στεατικό μαγνήσιο

Νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

Επικάλυψη δισκίου:

Dospelin 5 mg

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Υπρομελλόζη

Μακρογκόλη στεατική Type I
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Dospelin 10 mg
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E 172)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Μακρογκόλη στεατική Type I
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες (blisters) PVC/Αλουμινίου. 28, 50, 56, 60, 98 ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.
Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα
Τηλ.: 210 – 6413160, Fax.: 210 – 6445375
greece@medochemie.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Dospelin 5mg/tab: 85754/23-12-2010
Dospelin 10mg/tab: 87573/23-12-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

23/12/2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ