

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

### DONEPEZIL / GENEPHARM

Υδροχλωρική Δονεπεζίλη

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

DONEPEZIL / GENEPHARM Δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα, 5 & 10 mg

#### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg υδροχλωρικής Δονεπεζίλης
- Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg υδροχλωρικής Δονεπεζίλης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

#### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

##### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα διασπειρόμενα στο στόμα δισκία DONEPEZIL/GENEPHARM ενδείκνυνται για τη συμπτωματική θεραπεία 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 DONEPEZIL / GENEPHARM πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα το βράδυ, αμέσως πριν την κατάκλιση. Το δισκίο θα πρέπει να τοποθετείτε στη γλώσσα και να αφήνεται να διαλυθεί πριν την κατάποση του, με ή χωρίς νερό ανάλογα με την προτίμηση του ασθενούς. Η ημερήσια δόση των 5 mg πρέπει να διατηρείτε για τουλάχιστον 1 μήνα ώστε να εκτιμηθεί η αρχική κλινική αντίδραση στη θεραπεία με DONEPEZIL / GENEPHARM και να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα συγκέντρωσης της υδροχλωρικής δονεπεζίλης. Μετά από εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης σε θεραπεία ενός μήνα με 5 mg DONEPEZIL / GENEPHARM την ημέρα, η δόση DONEPEZIL / GENEPHARM μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg (εφ άπαξ ημερήσια δόση). Η μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη δόση είναι 10 mg την ημέρα.

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

Σε περίπτωση διακοπής του φαρμάκου παρατηρείται μια σταδιακή μείωση των ευεργετικών αποτελεσμάτων του DONEPEZIL / GENEPHARM.

Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια:

Παρόμοιο δασολογικό σχήμα είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια καθώς η κάθαρση της υδροχλωρικής δονεπεζίλης 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.

Χρήση σε Παιδιά

Το DONEPEZIL / GENEPHARM δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

#### 4.3 Αντενδείξεις

Το DONEPEZIL / GENEPHARM αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαίσθησία στην υδροχλωρική δονεπεζίλη, στα παράγωγα πιπεριδίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που περιέχονται στην σύνθεση του.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση

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

*Αναισθησία:* το DONEPEZIL / GENEPHARM, ως αναστολέας της χολιστερινάσης, είναι πιθανό να επιτείνει την μυοχάλαση τύπου σουκινυλοχολίνης κατά την 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 βλεβοκομβοκοιλιακός ή κοιλιοκοιλιακός αποκλεισμός.

Υπάρχουν αναφορές αιφνίδιας απώλειας συνειδήσεως και σπασμών. Κατά την μελέτη των ασθενών αυτών πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ανάπτυξης κοιλιοκοιλιακού 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, πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εμφάνιση σχετικών συμπτωμάτων. Ωστόσο οι κλινικές μελέτες με δονεπεζίλη δεν έδειξαν καμία αύξηση, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo), της συχνότητας ανάπτυξης του πεπτικού έλκους ή αιμορραγίας από το γαστρεντερικό στους ασθενείς.

*Ουροποιογεννητικό:* αν και δεν έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με δονεπεζίλη, τα χολινομιμητικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν απόφραξη του αυχένα της ουροδόχου κύστης.

*Νευρολογικές Καταστάσεις:* Σπασμοί: Τα χολινομιμητικά 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 την δυνατότητα να επιδεινώσουν ή να επάγουν εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση του DONEPEZIL / GENEPHARM 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.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η υδροχλωρική δονεπεζίλη και/ή οι μεταβολίτες της δεν αναστέλλουν τον μεταβολισμό της θεοφυλλίνης, βαρφαρίνης, σιμετιδίνης ή διγοξίνης στον άνθρωπο. Ο μεταβολισμός της υδροχλωρικής δονεπεζίλης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση σιμετιδίνης ή διγοξίνης. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι στον μεταβολισμό της δονεπεζίλης εμπλέκονται τα ισόένζυμα 3<sup>A</sup> 4 του κυτοχρώματος P450 και σε μικρότερο βαθμό τα ισόένζυμα 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 δονεπεζίλης. 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 τον μεταβολισμό της δονεπεζίλης. Σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές η κετοκοναζόλη αύξησε την μέση συγκέντρωση της δονεπεζίλης περίπου κατά 30%. Επαγωγείς ενζύμων, όπως η ριφαμπικίνη, η φαινυτοΐνη, η καρβαμεζαπίνη και το οινόπνευμα μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της δονεπεζίλης. Εφόσον το μέγεθος ενός ανασταλτικού ή επαγωγικού αποτελέσματος δεν είναι γνωστό, τέτοιοι συνδυασμοί φαρμάκων πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Η υδροχλωρική δονεπεζίλη 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

Χρήση στην κύηση:

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από την χρήση της δονεπεζίλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα, δεν έχουν παρουσιάσει τερατογόνο δράση, αλλά έχουν δείξει περί- και μεταγεννητική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το DONEPEZIL / GENEPHARM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της κύησης, εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο.

Χρήση στην γαλουχία:

Η δονεπεζίλη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Δεν είναι γνωστό αν η υδροχλωρική δονεπεζίλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και δεν υπάρχουν μελέτες σε θηλάζουσες μητέρες. Κατά συνέπεια το DONEPEZIL / GENEPHARM δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από την θηλάζουσα μητέρα.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η δονεπεζίλη 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 θεράπωντας ιατρός θα πρέπει να εκτιμά την 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: συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1000, <1/100) και σπάνιες (>1/10000, <1/1000).

Οργανικό σύστημα	ΣΥΧΝΕΣ	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Κοινό κρυολόγημα		
Διαταραχές του μεταβολισμού και	Ανορεξία		

της θρέψης			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ψευδαισθήσεις**, διέγερση**, επιθετική συμπεριφορά**		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συγκοπτικό επεισόδιο*, Ζάλη, Αϋπνία	Σπασμοί*	Εξωπυραμιδικά συμπτώματα
Καρδιακές διαταραχές		Βραδυκαρδία	Φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Κοιλιακές διαταραχές	Γαστρεντερική αιμορραγία, Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας***
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα, Κνησμός		
Διαταραχές 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 κρεατίνης στον ορό	
Κακώσεις και δηλητηριάσεις	Ατύχημα		

\*όταν ελέγχεται η περίπτωση συγκοπτικού επεισοδίου ή σπασμών, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα καρδιακού αποκλεισμού ή παρατεταμένων φλεβοκομβικών παύσεων.

\*\*Περιστατικά ψευδαισθήσεων, ψυχοκινητικής διέγερσης και επιθετικής συμπεριφοράς, που αναφέρθηκαν, εξαλείφθηκαν 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 δονεπεζίλης μετά από χορήγηση μιας απλής από του στόματος δόσης σε ποντικούς και αρουραίους είναι τα 32 mg/kg, αντίστοιχα, ή περίπου 225 και 160 φορές μεγαλύτερης της συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης των 10 mg την ημέρα. Δοσοεξαρτώμενα σημεία χολινεργικής διέγερσης, παρατηρήθηκαν σε ζώα και περιλαμβάνουν μειωμένη αυτόματη κινητικότητα, πρηνή θέση, ασταθή βηματισμό, δακρύρροια, κλονικούς σπασμούς, καταστολή της

αναπνευστικής λειτουργιάς, σιελόρροια, μύση, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις και μείωση της 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, πρέπει να εφαρμοστούν γενικά μέτρα υποστήριξης. Τριτοταγή αντιχολινεργικά, όπως η ατροπίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν αντίδοτα σε περίπτωση υπερδοσολογίας με DONEPEZIL / GENEPHARM. Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση θειικής ατροπίνης με τιτλοποίηση της δόσης μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα: μια 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 δονεπεζίλη 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 δονεπεζίλη είναι ένας ειδικός και αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης, που αποτελεί την κύρια χολινεστεράση στον εγκέφαλο. Η υδροχλωρική δονεπεζίλη είναι in vitro περισσότερο από 1000 φορές πιο ισχυρός αναστολέας αυτού του ενζύμου από την βουτυρυλχολινεστεράση, ένα ένζυμο που υπάρχει κυρίως εκτός του ΚΝΣ.

#### Άνοια Alzheimer

Σε ασθενείς με άνοια Alzheimer που έλαβαν μέρος σε κλινικές δοκιμές, χορήγηση εφ' άπαξ ημερησίων δόσεων των 5 ή 10 mg δονεπεζίλης 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 την χορήγηση των δόσεων. Η προκαλούμενη από την υδροχλωρική δονεπεζίλη, αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) στα ερυθροκύτταρα έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μεταβολές στην ADAS-cog, μια ευαίσθητη κλίμακα που εξετάζει εκλεκτικά κάποιες πλευρές της γνωστικής λειτουργίας. Η δυνατότητα της υδροχλωρικής δονεπεζίλης να τροποποιεί την πορεία της υποκείμενης νευροπαθολογίας δεν έχει μελετηθεί. Κατά συνέπεια η δονεπεζίλη δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει κάποιο αποτέλεσμα επί της εξέλιξης της ασθένειας.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας της άνοιας Alzheimer με δονεπεζίλη 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 δονεπεζίλη χρησιμοποιώντας συνδυασμό τριών κριτηρίων αποτελεσματικότητας: της ADAS-cog (κλίμακα της γνωστικής λειτουργίας), της CIBIC (κριτήριο της συνολικής λειτουργικότητας), και την υποκλίμακα ADL 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 της Κλίμακας Κλινικής Σταδιοποίησης της Άνοιας

% Ανταπόκριση		
	Σύνολο Προγραμματισμένων Ασθενών για θεραπεία (ITT analysis)	Πληθυσμός που αξιολογήθηκε
	n=365	n=352
Placebo group	10%	10%
Aricept 5 mg Group	18%*	18%*
Aricept 10 mg Group	21%*	22%*

\*p<0.05

\*p<0.01

Το DONEPEZIL προκάλεσε μια 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 την 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 επίτευξη της οι συγκεντρώσεις της υδροχλωρικής δονεπεζίλης στο πλάσμα και η σχετική φαρμακοδυναμική της δραστηριότητα παρουσιάζουν πολύ μικρή διαφοροποίηση κατά την διάρκεια της ημέρας. Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει την απορρόφηση της υδροχλωρικής δονεπεζίλης.

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

**Μεταβολισμός / Απέκκριση:** η υδροχλωρική δονεπεζίλη απεκκρίνεται αφενός μεν αναλλοίωτη στα ούρα, αφετέρου δε μεταβολίζεται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 σε διάφορους μεταβολίτες, εκ των οποίων ορισμένοι δεν έχουν ταυτοποιηθεί. Μετά από χορήγηση μια απλής δόσης των 5 mg <sup>14</sup>C-σημασμένης υδροχλωρικής δονεπεζίλης, η ραδιενεργή δραστηριότητα στο πλάσμα, σαν ποσοστό της χορηγούμενης δόσης, οφείλεται κυρίως στην αναλλοίωτη υδροχλωρική δονεπεζίλη (30%), στην 6-O-απομεθυλιωμένη δονεπεζίλη (11%- ο μόνος μεταβολίτης που επιδεικνύει παρόμοια δράση με την υδροχλωρική δονεπεζίλη), στο donepezil-cis-N-oxide (9%), στην 5-O-απομεθυλιωμένη δονεπεζίλη (7%) και στο συνεζευγμένο γλυκουρονίδιο της 5-O-απομεθυλιωμένης (3%). Ποσοστό 57% περίπου της ολικής ραδιενεργού δόσης απομακρύνθηκε μέσω των ούρων (17% ως αναλλοίωτη δονεπεζίλη) και 14.5% απομακρύνθηκε μέσω των κοπράνων, υποδεικνύοντας ότι ο βιομεταβολισμός και η απέκκριση δια των ούρων είναι οι κύριες απεκκριτικοί οδοί. Δεν υπάρχουν ενδείξεις εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας της υδροχλωρικής δονεπεζίλης και/ή μεταβολιτών της. Ο χρόνος ημιζωής της δονεπεζίλης 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 δονεπεζίλης στο πλάσμα. Η φαρμακοκινητική της δονεπεζίλης 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 δονεπεζίλης 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 δονεπαζίλη έχει ελάχιστες επιδράσεις εκτός από την επιθυμητή φαρμακολογική δράση της, που είναι σύμφωνη με το ρόλο της ως χολονεργικός διεγέρτης (βλέπε παράγραφο 4.9). η δονεπεζίλη δεν είναι μεταλλαξιογόνος σε δοκιμασίες μετάλλαξης με βακτηριακή 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 γονιδοτοξικές 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 δονεπεζίλη δεν είχε καμία επίδραση επί της γονιμότητας σε αρουραίους και δεν παρουσίασε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά είχε μια μικρή επίδραση στον αριθμό των θνησιγενών εμβρύων και των νεογνών που επιβίωσαν, όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους σε δόσεις 50 φορές μεγαλύτερης της ανθρώπινης δόσης (βλέπε παράγραφο 4.6)

## 6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Δισκία 5 mg

Πολακρυλίνη ΚΑΛΙΟ, Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη, Λακτόζη μονοϋδρική (spray dried), Μονονάτριο κιτρικό άνυδρο, Ασπαρτάμη, Καρμελλόζη νατριούχος, Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, Στεατικό μαγνήσιο, Υδροχλωρικού οξέος, Αποσταγμένο νερό

#### Δισκία 10 mg

Πολακρυλίνη ΚΑΛΙΟ, Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη, Λακτόζη μονοϋδρική (spray dried), Μονονάτριο κιτρικό άνυδρο, Ασπαρτάμη, Καρμελλόζη νατριούχος, Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, Στεατικό μαγνήσιο, Υδροχλωρικού οξέος, Αποσταγμένο νερό

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το προϊόν να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μέχρι 25° C .

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν περιέχεται μέσα σε διαφανή PVC/PCTFE (Aclar)/Aluminium blisters, Aluminium / Aluminium blisters. Τα blisters στην συνέχεια συσκευάζονται σε χάρτινους περιέκτες μαζί με την οδηγία χρήσης.  
Μεγέθη συσκευασίας: 7, 28, 30, 56, 60, 98 ή 120 δισκία  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης ενός ήδη χρησιμοποιούμενου φαρμακευτικού προϊόντος ή υπολειμμάτων που προεέλθουν από τέτοιου είδους φαρμακευτικό προϊόν και άλλους χειρισμούς του προϊόντος

Καμία ειδική υποχρέωση

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GENEPHARM A.E. 18<sup>ο</sup> ΧΛΜ.  
ΛΕΩΦΟΡΟΣ ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ, 15351 ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗ  
Τηλ +30 210 6036035  
Fax +30 210 6039402

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**