**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

PEZALE 5 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

PEZALE 10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

*PEZALE 5 mg:* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg υδροχλωρικής δονεπεζίλης.

*PEZALE 10 mg:* Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg υδροχλωρικής δονεπεζίλης.

*PEZALE 5 mg:* Έκδοχα με γνωστή δράση:

19 mg λακτόζης/ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

0,2 mg λεκιθίνη σόγιας/ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

*PEZALE 10 mg:* Έκδοχα με γνωστή δράση:

38 mg λακτόζης/ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

0,4 mg λεκιθίνη σόγιας/ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

PEZALE 5 mg: Λευκό, στρογγυλό (με διάμετρο 7 mm) επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίo

PEZALE 10 mg: Kίτρινο, στρογγυλό (με διάμετρο 9 mm) επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίo το οποίο φέρει διαχωριστική γραμμή. Το δισκίο μπορεί να διαχωρισθεί σε δύο ίσες δόσεις.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Η δονεπεζίλη ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία της ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer.

* 1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

**Δοσολογία**

Ενήλικες / Ηλικιωμένοι:

Η θεραπεία αρχίζει με χορήγηση 5 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερήσια δόση). Η δόση των 5 mg/ημέρα πρέπει να διατηρείται για τουλάχιστον ένα μήνα ώστε να εκτιμηθεί η αρχική κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία και να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα συγκεντρώσεως της υδροχλωρικής δονεπεζίλης. Μετά από εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης σε θεραπεία ενός μηνός στη δόση των 5 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg/ημέρα (εφάπαξ ημερήσια δόση). Η μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη δόση είναι 10 mg. Δεν έχουν γίνει κλινικές μελέτες με δόσεις μεγαλύτερες από 10 mg/ημέρα.

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στη διάγνωση και στη θεραπεία της άνοιας Alzheimer. Η διάγνωση θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες (π.χ. DSM IV, ICD 10). Η θεραπεία με τη δονεπεζίλη πρέπει να ξεκινά μόνο εφόσον υπάρχει άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή και θα παρακολουθεί τακτικά τη λήψη του φαρμάκου από τον ασθενή. Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να συνεχίζεται για όσο διάστημα υπάρχει θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή. Κατά συνέπεια, το κλινικό όφελος της δονεπεζίλης θα πρέπει να επανεκτιμάται σε τακτική βάση. Όταν δεν παρατηρείται πλέον θεραπευτική δράση, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπευτικής αγωγής. Η ατομική ανταπόκριση στη δονεπεζίλη δεν είναι δυνατό να προκαθοριστεί.

Κατά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής, παρατηρείται μία σταδιακή μείωση των ευεργετικών αποτελεσμάτων της δονεπεζίλης.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία:

Είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί παρόμοιο δοσολογικό σχήμα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η κάθαρση της υδροχλωρικής δονεπεζίλης δεν επηρεάζεται από αυτή την κατάσταση.

Λόγω της πιθανής αυξημένης έκθεσης στο φάρμακο ασθενών με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2), η αύξηση της δόσης θα πρέπει να πραγματοποιείται ανάλογα με την ανοχή του κάθε ασθενούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιά και έφηβοι:

Η χρήση της δονεπεζίλης δε συνιστάται στα παιδιά και στους εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο θα πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα, το βράδυ, αμέσως μόλις πριν από την κατάκλιση.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στα παράγωγα της πιπεριδίνης, στη σόγια, στα φιστίκια, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η χρήση της δονεπεζίλης σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού άνοια Alzheimer, με άλλες μορφές άνοιας ή άλλες μορφές διαταραχής της μνήμης (π.χ. εξασθένηση της γνωστικής λειτουργίας λόγω ηλικίας), δεν έχει διερευνηθεί.

*Αναισθησία:*

Η δονεπεζίλη, ως αναστολέας της χολινεστεράσης, είναι πιθανό να επιτείνει τη μυοχάλαση τύπου σουκινυλοχολίνης κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

*Καρδιαγγειακές 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 φλεβοκομβοκολπικό ή κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Υπάρχουν αναφορές συγκοπής και σπασμών. Κατά τη μελέτη των ασθενών αυτών πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ανάπτυξης καρδιακού αποκλεισμού ή μακρών διακοπών της αγωγιμότητας.

*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 τη δονεπεζίλη δεν έδειξαν κάποια αύξηση, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (placebo), της συχνότητας ανάπτυξης πεπτικού έλκους ή αιμορραγίας από το γαστρεντερικό.

*Ουροποιογεννητικό σύστημα:*

Αν και δεν έχει παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με δονεπεζίλη, τα χολινομιμητικά φάρμακα μπορούν να παρεμποδίσουν την εκροή των ούρων από την ουροδόχο κύστη.

*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 Alzheimer.

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

*Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (NMS)*: το NMS, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, μεταβληθείσα συνείδηση και αυξημένα επίπεδα της κρεατινοφωσφοκινάσης στον ορό, έχει αναφερθεί να συμβαίνει πολύ σπάνια σε συνδυασμό με δονεπεζίλη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που επίσης λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιψυχωσικά. Πρόσθετα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομυόλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του NMS ή ανεξήγητα υψηλό πυρετό χωρίς άλλες επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις του NMS, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

*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 της δονεπεζίλης με άλλους αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, αγωνιστές ή ανταγωνιστές του χολινεργικού συστήματος πρέπει να αποφεύγεται.

*Βαριάς μορφής Ηπατική Δυσλειτουργία:*

Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία.

*Θνησιμότητα κατά τις Κλινικές Μελέτες Αγγειακής Άνοιας:*

Πραγματοποιήθηκαν τρεις κλινικές μελέτες χρονικής διάρκειας 6 μηνών κατά τις οποίες μελετήθηκαν άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια NINDS-AIREN για την πιθανή ή δυνητική αγγειακή άνοια. Τα κριτήρια NINDS-AIREN σχεδιάστηκαν προκειμένου να καταστεί δυνατή η ταυτοποίηση των ασθενών στους οποίους η άνοια δείχνει να οφείλεται αποκλειστικά σε αγγειακά αίτια και να αποκλειστούν οι ασθενείς με νόσο Alzheimer. Κατά την πρώτη μελέτη, τα ποσοστά της θνησιμότητας ήταν 2/198 (1,0%) στους ασθενείς που έλαβαν υδροχλωρική δονεπεζίλη στη δόση των 5 mg, 5/206 (2,4%) στους ασθενείς που έλαβαν υδροχλωρική δονεπεζίλη στη δόση των 10 mg και 7/199 (3,5%) στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (placebo). Κατά την δεύτερη μελέτη, τα ποσοστά της θνησιμότητας ήταν 4/208 (1,9%) στους ασθενείς που έλαβαν υδροχλωρική δονεπεζίλη στη δόση των 5 mg, 3/215 (1,4%) στους ασθενείς που έλαβαν υδροχλωρική δονεπεζίλη στη δόση των 10 mg και 1/193 (0,5%) στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (placebo). Κατά την τρίτη μελέτη, τα ποσοστά της θνησιμότητας ήταν 11/648 (1,7%) στους ασθενείς που έλαβαν υδροχλωρική δονεπεζίλη στη δόση των 5 mg και 0/326 (0%) στους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό θνησιμότητας στις τρεις κλινικές μελέτες αγγειακής άνοιας συνδυαστικά στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν την υδροχλωρική δονεπεζίλη (1,7%) ήταν αριθμητικά μεγαλύτερο από το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (1,1%), ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Η πλειονότητα των περιστατικών θανάτου που σημειώθηκε σε ασθενείς που έλαβαν είτε υδροχλωρική δονεπεζίλη, είτε το εικονικό φάρμακο (placebo) δείχνει να είναι αποτέλεσμα διαφόρων αιτίων που σχετίζονται με τα αγγεία, γεγονός που είναι αναμενόμενο για το συγκεκριμένο πληθυσμό ηλικιωμένων ασθενών με υποκείμενη αγγειακή νόσο. Η ανάλυση όλων των σοβαρών μη θανατηφόρων και θανατηφόρων αγγειακών επεισοδίων δεν κατέδειξε κάποια διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν υδροχλωρική δονεπεζίλη συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (placebo).

Κατά την επεξεργασία των αποτελεσμάτων μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με νόσο Alzheimer (n=4146), και όταν τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αντιπαραβλήθηκαν με άλλες μελέτες άνοιας συμπεριλαμβανομένων μελετών αγγειακής άνοιας (συνολικό n=6888), το ποσοστό θνησιμότητας στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο υπερέβαινε αριθμητικά εκείνο που σημειώθηκε στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν υδροχλωρική δονεπεζίλη.

*Λακτόζη και Γλυκόζη:*

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία PEZALE περιέχουν λακτόζη και άμυλο αραβοσίτου (πηγή γλυκόζης). Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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

Η υδροχλωρική δονεπεζίλη και/ή οι μεταβολίτες της δεν αναστέλλουν το μεταβολισμό της θεοφυλλίνης, της βαρφαρίνης, της σιμετιδίνης ή της διγοξίνης στον άνθρωπο. Ο μεταβολισμός της δονεπεζίλης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση διγοξίνης ή σιμετιδίνης. Οι *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι στο μεταβολισμό της δονεπεζίλης εμπλέκονται τα ισοένζυμα 3A4 του κυτοχρώματος P450 και σε μικρότερο βαθμό τα ισοένζυμα 2D6. Μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων που πραγματοποιήθηκαν *in vitro* δείχνουν ότι η κετοκοναζόλη και η κινιδίνη, αναστολείς των CYP -3A4 και -2D6 αντίστοιχα, αναστέλλουν το μεταβολισμό της δονεπεζίλης. Επομένως, αυτοί και άλλοι αναστολείς του CYP3A4, όπως η ιτρακοναζόλη και η ερυθρομυκίνη, καθώς και αναστολείς του CYP2D6, όπως η φλουοξετίνη, μπορούν να αναστείλουν το μεταβολισμό της δονεπεζίλης. Σε μία μελέτη με υγιείς εθελοντές, η κετοκοναζόλη αύξησε τη μέση συγκέντρωση της δονεπεζίλης περίπου κατά 30%. Επαγωγείς ενζύμων, όπως η ριφαμπικίνη, η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και η αλκοόλη μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της δονεπεζίλης. Καθώς το μέγεθος ενός ενδεχόμενου 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, άλλους αποκλειστές της νευρομυικής σύναψης ή χολινεργικούς αγωνιστές ή β-αποκλειστές;, που έχουν επίδραση στην καρδιακή αγωγιμότητα.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση:

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της δονεπεζίλης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν κάποια τερατογόνο δράση, έδειξαν όμως περι- και μεταγεννητική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Η δονεπεζίλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός:

Η δονεπεζίλη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν η υδροχλωρική δονεπεζίλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και δεν υπάρχουν μελέτες σε θηλάζουσες μητέρες. Κατά συνέπεια, οι γυναίκες που λαμβάνουν δονεπεζίλη δε θα πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα:

Στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τις επιδράσεις στην ανθρώπινη γονιμότητα.

**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 επώδυνες μυικές συσπάσεις (μυικές κράμπες) κυρίως όταν ξεκινάει η θεραπεία ή αυξάνεται η δόση. Ο θεράπων ιατρός πρέπει να εκτιμά σε τακτά χρονικά διαστήματα την ικανότητα των ασθενών που λαμβάνουν δονεπεζίλη να συνεχίζουν την οδήγηση ή το χειρισμό πολύπλοκων μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι διάρροια, μυικές κράμπες, κόπωση, ναυτία, έμετος, κεφαλαλγία και αϋπνία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως περισσότερες από μία μεμονωμένη περίπτωση, κατατάσσονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα και ανά συχνότητα εμφάνισης.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:

Πολύ συχνές (≥ 1/10)

Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)

Όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100)

Σπάνιες (≥ 1/10000 έως < 1/1000)

Πολύ σπάνιες (< 1/10000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία οργανικού συστήματος** | **Πολύ Συχνές** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** | **Πολύ σπάνιες** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις |  | Κοινό κρυολόγημα |  |  |  |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης |  | Ανορεξία |  |  |  |
| Ψυχιατρικές διαταραχές |  | Ψευδαισθήσεις\*\*  Διέγερση \*\*  Επιθετική συμπεριφορά\*\*  Μη φυσιολογικά όνειρα και Εφιάλτες\*\* |  |  |  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος |  | Συγκοπή\*  Ζάλη  Αϋπνία | Σπασμοί\* | Εξωπυραμιδικά συμπτώματα | Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο |
| Καρδιακές διαταραχές |  |  | Βραδυκαρδία | Φλεβοκομβοκολπι-κός αποκλεισμός  Κολποκοιλιακός αποκλεισμός |  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Διάρροια  Nαυτία | Έμετος  Κοιλιακές διαταραχές | Γαστρεντερική αιμορραγία  Γαστρικά και δωδεκαδακτυ-λικά έλκη |  |  |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων |  |  |  | Ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανο-μένης ηπατίτιδας\*\*\* |  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  | Εξάνθημα  Κνησμός |  |  |  |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού |  | Μυϊκές κράμπες |  |  | Ραβδομυόλυση\*\*\*\* |
| 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 στον ορό της φωσφορικής κινάσης της κρεατινίνης (CPK) |  |  |
| Κακώσεις και δηλητηριάσεις |  | Ατύχημα |  |  |  |

\* Σε περίπτωση διερεύνησης των ασθενών για συγκοπή ή σπασμούς, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα καρδιακού αποκλεισμού ή παρατεταμένων φλεβοκομβικών παύσεων (βλέπε παράγραφο 4.4)

\*\* Τα περιστατικά ψευδαισθήσεων, μη φυσιολογικών ονείρων και εφιαλτών, διέγερσης και επιθετικής συμπεριφοράς που αναφέρθηκαν, υποχώρησαν έπειτα από μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπευτικής αγωγής.

\*\*\* Σε περίπτωση που εμφανιστεί ηπατική δυσλειτουργία άγνωστης αιτιολογίας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της δονεπεζίλης.

\*\*\*\* Ραβδομυόλυση έχει αναφερθεί ότι συμβαίνει ανεξάρτητα από κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο και σε στενή χρονική συσχέτιση με την έναρξη ή αύξηση της δόσης της δονεπεζίλης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπολογισθείσα διάμεσος θανατηφόρος δόση της υδροχλωρικής δονεπεζίλης μετά από τη χορήγηση μίας μονήρους 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 δόσης των 10 mg ημερησίως στον άνθρωπο.

Συμπτώματα:

Σημεία χολινεργικής διέγερσης, δοσοεξαρτώμενα, παρατηρήθηκαν σε ζώα και περιλαμβάνουν μειωμένη αυτόματη κινητικότητα, πρηνή θέση, ασταθή βηματισμό, δακρύρροια, κλονικούς σπασμούς, καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας, σιελόρροια, μύση, μυϊκές δεσμιδώσεις, μείωση επιφανειακής θερμοκρασίας του κατώτερου μέρους του σώματος.

Η υπερδοσολογία με αναστολείς της χολινεστεράσης μπορεί να οδηγήσει σε χολινεργική κρίση, που χαρακτηρίζεται από σοβαρή ναυτία, έμετο, σιελόρροια, εφίδρωση, βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική καταστολή, κατέρρειψη και σπασμούς. Είναι πιθανή η αυξημένη μυϊκή αδυναμία και η τελευταία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο εάν προσβληθούν οι αναπνευστικοί μύες.

Αντιμετώπιση:

Όπως σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμοστούν γενικά μέτρα υποστήριξης. Τριτοταγή αντιχολινεργικά, όπως η ατροπίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντίδοτα σε περίπτωση υπερδοσολογίας με δονεπεζίλη. Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση θειικής ατροπίνης με τιτλοποίηση της δόσης μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα: μία αρχική δόση των 1,0 έως 2,0 mg ενδοφλέβια και στη συνέχεια χορηγούνται δόσεις που βασίζονται στην κλινική ανταπόκριση. Άτυπες ανταποκρίσεις στην πίεση του αίματος και στην καρδιακή συχνότητα έχουν αναφερθεί με άλλα χολινομιμητικά φάρμακα όταν χορηγήθηκαν μαζί με τεταρτοταγή αντιχολινεργικά, όπως glycopyrrolate. Δεν είναι γνωστό εάν η υδροχλωρική δονεπεζίλη και/ή οι μεταβολίτες της μπορούν να απομακρυνθούν με διύλιση (αιμοδιύλιση, περιτοναϊκή διύλιση ή αιμοδιήθηση).

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: φάρμακα κατά της άνοιας, αντιχολινεστεράσες

Κωδικός ATC: N06DA02

Η υδροχλωρική δονεπεζίλη είναι ένας ειδικός και αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης, που αποτελεί την προέχουσα χολινεστεράση στον εγκέφαλο. Η υδροχλωρική δονεπεζίλη είναι *in vitro* περισσότερο από 1000 φορές πιο ισχυρός αναστολέας αυτού του ενζύμου από τη βουτυλοχολινεστεράση, ένα ένζυμο που εντοπίζεται κυρίως εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Σε ασθενείς με άνοια Alzheimer που έλαβαν μέρος σε κλινικές δοκιμές, η χορήγηση μονήρων ημερήσιων δόσεων των 5 mg ή 10 mg υδροχλωρικής δονεπεζίλης είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της δραστικότητας της ακετυλοχολινεστεράσης (μετρούμενης στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων) σε σταθεροποιημένα επίπεδα, ίση προς 63,6 % και 77,3% αντίστοιχα, όταν μετρήθηκε μετά τη χορήγηση των δόσεων. Η προκαλούμενη από την υδροχλωρική δονεπεζίλη αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης (AchE) στα ερυθροκύτταρα έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με αλλαγές της ADAS-cog, μίας ευαίσθητης κλίμακας 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 νόσου.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με τη δονεπεζίλη επί της άνοιας Alzheimer έχει μελετηθεί σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτες, 2 μελέτες διάρκειας 6 μηνών και 2 μελέτες διάρκειας 1 έτους.

Στην εξάμηνη κλινική μελέτη, έγινε ανάλυση των αποτελεσμάτων στο τέλος της θεραπείας με δονεπεζίλη χρησιμοποιώντας συνδυασμό τριών κριτηρίων αποτελεσματικότητας: του ADAS-Cog (μέτρο της γνωστικής λειτουργίας), του “Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input” (CIBIC) (κριτήριο της συνολικής λειτουργικότητας) και της Yποκλίμακας “Activities of Daily Living” (ADL) της Κλίμακας Κλινικής Σταδιοποίησης της Άνοιας (μέτρο 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 | |
| Πληθυσμός ασθενών προγραμματισμένων για θεραπεία (Intent to Treat)  n = 365 | Αξιολογήσιμος πληθυσμός  n = 352 |
| Ομάδα Placebo | 10% | 10% |
| Ομάδα Υδροχλωρικής Δονεπεζίλης 5 mg | 18%\* | 18%\* |
| Ομάδα Υδροχλωρικής Δονεπεζίλης 10 mg | 21%\* | 22%\*\* |

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

Η δονεπεζίλη προκάλεσε μια δοσοεξαρτώμενη στατιστικά σημαντική αύξηση στο ποσοστό των ασθενών που κρίθηκαν ως ανταποκρινόμενοι στη θεραπευτική αγωγή.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Απορρόφηση:*

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 3 έως 4 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Η συγκέντρωση στο πλάσμα και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη 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 μονήρων 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 σταθεροποιημένης κατάστασης, οι συγκεντρώσεις της υδροχλωρικής δονεπεζίλης στο πλάσμα και η σχετική φαρμακοδυναμική της δραστηριότητα παρουσιάζουν πολύ μικρή διαφοροποίηση κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Η λήψη τροφής δεν επηρέασε την απορρόφηση της υδροχλωρικής δονεπεζίλης.

*Κατανομή:*

Η υδροχλωρική δονεπεζίλη δεσμεύεται σε ποσοστό περίπου 95 % από τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο. 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 ιστούς του σώματος δεν έχει μελετηθεί επακριβώς. Ωστόσο, σε μία μελέτη με αντικείμενο τη συνολική κατανομή του φαρμάκου στο σώμα που έγινε σε υγιείς άρρενες εθελοντές, 240 ώρες μετά από τη χορήγηση μονήρους δόσης 5 mg 14C- σεσημασμένης υδροχλωρικής δονεπεζίλης, περίπου 28 % της ραδιοσεσημασμένης ποσότητας παρέμενε στον οργανισμό. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι η υδροχλωρική δονεπεζίλη και/ή οι μεταβολίτες της μπορούν να παραμείνουν στον οργανισμό για περισσότερες από 10 ημέρες.

*Βιομετατροπή / Αποβολή:*

Η υδροχλωρική δονεπεζίλη 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 μονήρους δόσης 5 mg 14C-σημασμένης υδροχλωρικής δονεπεζίλης, η ραδιενέργεια που ανιχνεύτηκε στο πλάσμα, εκφρασμένη ως 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 συζευγμένο γλυκουρονίδιο της 5-O- απομεθυλιωμένης δονεπεζίλης (3%). Ποσοστό περίπου 57% της ολικής χορηγούμενης ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα ούρα (17% ως αναλλοίωτη δονεπεζίλη) και 14,5% ανακτήθηκε στα κόπρανα, υποδεικνύοντας ότι η βιομετατροπή και η απέκκριση μέσω των ούρων είναι οι κύριες απεκκριτικές οδοί. Δεν υπάρχουν ενδείξεις εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας της υδροχλωρικής δονεπεζίλης και/ή των μεταβολιτών της.  
Οι συγκεντρώσεις της δονεπεζίλης στο πλάσμα ελαττώνονται με χρόνο ημιζωής περίπου 70 ώρες.

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

Οι ασθενείς με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια εμφάνισαν αυξημένες συγκεντρώσεις δονεπεζίλης στη σταθεροποιημένη κατάσταση: αύξηση της μέσης AUC κατά 48% και της μέσης Cmax κατά 39% (βλέπε παράγραφο 4.2).

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Εκτεταμένοι έλεγχοι σε πειραματόζωα έδειξαν ότι αυτό το φάρμακο έχει ελάχιστες επιδράσεις εκτός από την επιθυμητή φαρμακολογική δράση του, που είναι σύμφωνη με το ρόλο του ως χολινεργικός διεγέρτης (βλέπε παράγραφο 4.9). Η δονεπεζίλη δεν είναι μεταλλαξιογόνος σε δοκιμασίες μετάλλαξης σε βακτηριακά κύτταρα ή κύτταρα θηλαστικών. Θραύση χρωμοσωμάτων *in vitro* παρουσιάστηκε σε κάποιο βαθμό σε συγκεντρώσεις εμφανώς τοξικές για τα κύτταρα και περισσότερο από 3.000 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα. Δεν παρατηρήθηκε θραύση χρωμοσωμάτων ή άλλες γονοτοξικές επιδράσεις στο μοντέλο μελέτης μικροπυρήνων κυττάρων ποντικών *in vivo*. Οι μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης που πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και σε ποντίκια, δεν έδειξαν πιθανή ογκογόνο δράση.

Η υδροχλωρική δονεπεζίλη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε αρουραίους και δεν παρουσίασε τερατογόνο δράση σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά είχε μία μικρή επίδραση στον αριθμό των θνησιγενών εμβρύων και των πρώιμων 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:*

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Λακτόζη μονοϋδρική

Άμυλο αραβοσίτου

Μαγνήσιο στεατικό

*Επικάλυψη δισκίου:*

*PEZALE 5 mg:*

Αλκοόλη πολυβινυλική

Τάλκης

Τιτανίου διοξείδιο (Ε 171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Λεκιθίνη σόγιας

*PEZALE 10 mg:*

Αλκοόλη πολυβινυλική

Τάλκης

Τιτανίου διοξείδιο (Ε 171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Λεκιθίνη σόγιας

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (Ε 172)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

6 μήνες μετά από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (HDPE)

* 1. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25οC.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη (blister) από PVC/ Aλουμίνιο

Μεγέθη συσκευασίας των 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1 ή 120 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Φιάλη υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (HDPE), η οποία φέρει βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) ή βιδωτό πώμα από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE)

Μέγεθος συσκευασίας των 100 ή 250 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10

6250 Kundl,

Αυστρία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PEZALE 5 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14644

PEZALE 10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14646

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

PEZALE 5 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πρώτη έγκριση: 23 Φεβρουαρίου 2009

PEZALE 10 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πρώτη έγκριση: 23 Φεβρουαρίου 2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**