

SPC

NEPANIZIL (DONEPEZIL HYDROCHLORIDE)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NEPANIZIL 5 & 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

- Δισκία των 5 mg υδροχλωρικής doneπεζιλής που ισοδυναμούν με 4.56 mg βάσης doneπεζιλής
- Δισκία των 10 mg υδροχλωρικής doneπεζιλής που ισοδυναμούν με 9.12 mg βάσης doneπεζιλής

Για έκδοχα βλέπε κεφ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Δισκία 5 mg: λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία.

Δισκία 10 mg: λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, με μια χαραγή στη μια πλευρά του δισκίου.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα δισκία NEPANIZIL 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 NEPANIZIL 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 NEPANIZIL και να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα συγκέντρωσης της υδροχλωρικής doneπεζιλής. Μετά από εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης σε θεραπεία ενός μήνα με 5 mg NEPANIZIL την ημέρα, η εφ'άπαξ ημερήσια δόση NEPANIZIL μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg. Η μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη δόση είναι 10mg. Δεν έχουν γίνει κλινικές μελέτες με δόσεις μεγαλύτερες των 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 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 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 δυνατόν να προκαθοριστεί.

Σε περίπτωση διακοπής του φαρμάκου παρατηρείται μια σταδιακή μείωση των ευεργετικών αποτελεσμάτων του NEPANIZIL.

Νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια:

Παρόμοιο δοσολογικό 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 NEPANIZIL δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά

4.3 Αντενδείξεις

Το NEPANIZIL αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην υδροχλωρική δονεπεζίλη, 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 NEPANIZIL 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 NEPANIZIL, 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 παρασυμπαθητικο μιμητική 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 φλεβοκομβοκοιλιακός ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός.

Υπάρχουν αναφορές αιφνίδιας απώλειας συνειδήσεως και σπασμών. Κατά τη μελέτη των ασθενών αυτών πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ανάπτυξης κολλοκοιλιακού 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 donepezil 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 donepezil, 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 του NEPANIZIL 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.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην γαλακτόζη, σε έλλειψη λακτάσης Lapp ή σε δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Θνησιμότητα σε Κλινικές Δοκιμές Αγγειακής Άνοιας

Διεξήχθησαν τρεις κλινικές δοκιμές, διάρκειας 6 μηνών, στις οποίες μελετήθηκαν άτομα που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια NINDS-AIREN, για πολύ πιθανή ή πιθανή αγγειακή άνοια (VaD-Vascular dementia). Τα κριτήρια NINDS-AIREN είναι σχεδιασμένα να αναγνωρίζουν ασθενείς των οποίων η άνοια φαίνεται να οφείλεται μόνο σε αγγειακά αίτια και να αποκλείουν ασθενείς με νόσο του Alzheimer. Στην πρώτη μελέτη, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 2/198(1,0%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική donepezil 5mg, 5/206 (2,4%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική donepezil 10mg και 7/199 (3,5%) υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Στη δεύτερη μελέτη, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 4/208 (1,9%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική donepezil 5mg, 3/215 (1,4%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική donepezil 10mg και

1/193 (0,5%) υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Στην Τρίτη μελέτη, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 11/648 (1,7%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική δονεπεξίλη 5mg και 0/326 (0%) υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο ($p < 0,02$). Το ποσοστό θνησιμότητας για τις τρεις συνδυασμένες μελέτες VaD στην ομάδα υδροχλωρικής δονεπεξίλης (1,7%) ήταν αριθμητικά υψηλότερο από αυτό της ομάδας υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (1,1%), ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η πλειοψηφία των θανάτων σε ασθενείς που λάμβαναν είτε υδροχλωρική δονεπεξίλη ή εικονικό φάρμακο, φαίνεται ότι απορρέει από διάφορες αγγειακά συσχετιζόμενες αιτίες, που θα μπορούσαν να είναι αναμενόμενες σε αυτόν τον ηλικιωμένο πληθυσμό με υποκείμενη αγγειακή νόσο. Μία ανάλυση όλων των σοβαρών, μη-θανατηφόρων και θανατηφόρων αγγειακών συμβαμάτων, δεν υπέδειξε διαφορά στο ποσοστό εμφάνισης στην ομάδα υδροχλωρικής δονεπεξίλης, σε σχέση με την ομάδα υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Σε αθροιστικές μελέτες της νόσου Alzheimer ($n=4146$) και όταν αυτές οι μελέτες της νόσου Alzheimer αθροιστήκαν με άλλες μελέτες άνοιας, συμπεριλαμβανομένων των μελετών για την αγγειακή άνοια (σύνολο $n=6888$), το ποσοστό θνησιμότητας στις ομάδες υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, υπερέβαινε αριθμητικά το ποσοστό των ομάδων υπό θεραπεία με υδροχλωρική δονεπεξίλη.



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 τη 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 κετοконаζόλη 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 CYP 2D6, όπως η φλουοξετίνη μπορούν να αναστείλουν το μεταβολισμό της δονεπεξίλης. Σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές, η κετοконаζόλη αύξησε τη μέση συγκέντρωση της δονεπεξίλης περίπου κατά 30%. Επαγωγείς ενζύμων, όπως η ριφαμπικίνη, η φαινυτοΐνη, η καρβαμεζαπίνη και το οινόπνευμα μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της δονεπεξίλης. Μια και το μέγεθος ενός ανασταλτικού και 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



Χρήση στην κύηση:

Χρήση στην γαλουχία:

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

Μελέτες σε ζώα, δεν έχουν παρουσιάσει τερατογόνο δράση, αλλά έχουν δείξει περι- και μεταγεννητική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος.

Το NEPANIZIL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο

Χρήση στη γαλουχία:

Η δονεπεζίλη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν η υδροχλωρική δονεπεζίλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και δεν υπάρχουν μελέτες σε θηλάζουσες μητέρες. Κατά συνέπεια το NEPANIZIL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από τη 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 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 μία με μονωμένες 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10000$) και άγνωστη (δεν μπορεί να υπολογιστεί 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*	Εξωπυραμδικά 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		Εξάνθημα, Κνησμός		

και του υποδόριου ιστού				
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 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, όσο εξαρτώμενα, 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 NEPANIZIL. Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση θεικής ατροπίνης με τιτλοποίηση της δόσης μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα: μία αρχική δόση των 1.0 με 2.0mg 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 δονεπεξίλη 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, κωδικός ATC: N06DA02

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

Σε ασθενείς με άνοια Alzheimer που έλαβαν μέρος σε κλινικές δοκιμές, χορήγηση εφ'άπαξ ημερήσιων δόσεων των 5 ή 10 mg δονεπεξίλης 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 δονεπεζίλη, 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 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 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 Πληθυσμός που για Θεραπεία αξιολογήθηκε	
	(ITT analysis)	n=352
	n=365	
Placebo Group	10%	10%
Δονεπεζίλη 5-mg Group	18%*	18%*
Δονεπεζίλη 10-mg Group	21%*	22%**

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Η 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 επίτευξη 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-O-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 αρένες εθελοντές, 240 ώρες μετά τη χορήγηση απλής δόσης 5 mg ^{14}C -ραδιοσημασμένης υδροχλωρικής δονεπεξίλης, περίπου 28% της ραδιοσημασμένης ποσότητας παρέμεινε 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 ^{14}C -σημασμένης υδροχλωρικής δονεπεξίλης, η ραδιενεργή δραστηριότητα στο πλάσμα, σαν ποσοστό της χορηγούμενης δόσης, οφείλεται κυρίως στην αναλλοίωτη υδροχλωρική δονεπεξίλη (30%), στην 6-O-απομεθυλιωμένη δονεπεξίλη (11% - ο μόνος μεταβολίτης που επιδεικνύει παρόμοια δράση με την υδροχλωρική δονεπεξίλη), στο donepezil-cis-N-oxide (9%), στην 5-O-απομεθυλιωμένη δονεπεξίλη (7%) και στο συνεζυγμένο γλυκουρονίδιο της 5-O-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 δονεπεζίλης στο πλάσμα. Η φαρμακοκινητική της δονεπεζίλης δεν έχει μελετηθεί επίσημα σε υγιή ηλικιωμένα άτομα ή ασθενείς με Alzheimer. 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 4.2).

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Εκτεταμένοι έλεγχοι σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η δονεπεζίλη έχει ελάχιστες επιδράσεις εκτός από την επιθυμητή φαρμακολογική δράση της, που είναι σύμφωνη με το ρόλο της ως χολινεργικός διεγέρτης (βλέπε το 4.9 παραπάνω). Η δονεπεζίλη 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 μικροκυρήνων 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 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 το 4.6 παραπάνω).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Έκδοχα

Lactose Monohydrate, Maize Starch, Microcrystalline cellulose, Sodium Starch Glycolate, Magnesium Stearate, Opadry Y – 1 – 7000 WHITE

6.2 Ασυμβατότητες

Καμιά

6.3 Διάρκεια Ζωής

3 χρόνια

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά την αποθήκευση

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μέχρι 25 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία 5 mg:

Blisters PVC/αλουμίνιο

Μέγεθος συσκευασίας: 28 (blist 4x7 & blist 2x14)

Δισκία 10 mg:

Blisters PVC/αλουμίνιο

Μέγεθος συσκευασίας: 28 (blist 4x7 & blist 2x14)

6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ANAPHARM ΕΠΕ

Δεληγιάνη 3, 14452, Μεταμόρφωση

Ελλάδα

Τηλ: 210 2822064

Φαξ: 210 2822065

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ