

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RAFAZIL (DONEPEZIL HYDROCHLORIDE)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RAFAZIL, 5 & 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

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

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.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα δισκία RAFAZIL 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 RAFAZIL 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 RAFAZIL και να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα συγκέντρωσης της υδροχλωρικής doneπεζίλης. Μετά από εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης σε θεραπεία ενός μήνα με 5 mg RAFAZIL την ημέρα, η εφ'άπαξ ημερήσια δόση RAFAZIL 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.

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 doneπεζίλη 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 doneπεζίλης 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 RAFAZIL.

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 RAFAZIL δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά.

3 Αντενδείξεις

Το RAFAZIL 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 RAFAZIL 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 RAFAZIL, 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, πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εμφάνιση σχετικών συμπτωμάτων. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες με RAFAZIL 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 RAFAZIL, 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 RAFAZIL 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 δονεπεξίλη 5mg, 5/206 (2,4%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική δονεπεξίλη 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 δονεπεξίλη 5mg, 3/215 (1,4%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική δονεπεξίλη 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 αγγειακές 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 donepezίλη.



4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης



Η υδροχλωρική donepezίλη και/ή οι μεταβολίτες της δεν αναστέλλουν τον μεταβολισμό της θεοφυλλίνης, βαρφαρίνης, σιμετιδίνης ή διγοξίνης στον άνθρωπο. Ο μεταβολισμός της υδροχλωρικής donepezίλης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση σιμετιδίνης ή διγοξίνης. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι στο μεταβολισμό της donepezίλης 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 donepezίλης. 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 donepezίλης. Σε μία μελέτη με υγιείς εθελοντές, η κετοконаζόλη αύξησε τη μέση συγκέντρωση της donepezίλης περίπου κατά 30 %. Επαγωγείς ενζύμων, όπως η ριφαμπικίνη, η φαινοτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και το οινόπνευμα μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της donepezίλης. Μια και το μέγεθος ενός ανασταλτικού ή επαγωγικού αποτελέσματος δεν είναι γνωστό, τέτοιοι συνδυασμοί φαρμάκων πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

Η υδροχλωρική donepezίλη 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 τη χρήση της donepezίλης 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 RAFAZIL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν είναι απολύτως απαραίτητο.

Χρήση στη γαλουχία:



Η donepezίλη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν η υδροχλωρική donepezίλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και δεν υπάρχουν μελέτες σε θηλάζουσες μητέρες. Κατά συνέπεια το RAFAZIL δεν πρέπει να

χρησιμοποιείται από τη θηλάζουσα απολύτως απαραίτητο.

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

Η δονεπεξίλη 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 δονεπεξίλη 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 δονεπεξίλη, 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 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 ($\geq 1/1000$, $<1/100$), 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
Επιθετική συμπεριφορά **

διέγερση**,

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συγκοπτικό
Αϋπνία

επεισόδιο*,

Ζάλη,

Σπασμοί*

Εξωπυραμидικά συμπτώματα

Καρδιακές διαταραχές

Βραδυκαρδία

Φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Γαστρεντερικές διαταραχές

Διάρροια, Ναυτία,

Έμετος,

Κοιλιακές διαταραχές

Γαστρεντερική
Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος

αιμορραγία,

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 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, πρηνή 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 RAFAZIL. 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, αναστολέας ακετυλοχολινεστεράσης, 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.

Άνοια Alzheimer

Σε ασθενείς με άνοια Alzheimer που έλαβαν μέρος σε κλινικές δοκιμές, χορήγηση εφ'άπαξ ημερήσιων δόσεων των 5 ή 10 mg RAFAZIL 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 δονεπεξίλη, 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 δονεπεξίλης να τροποποιεί την πορεία της υποκείμενης νευροπαθολογίας δεν έχει μελετηθεί. Κατά συνέπεια, το RAFAZIL δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει κάποιο αποτέλεσμα επί της εξέλιξης της ασθένειας.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με RAFAZIL 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 δονεπεξίλη 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%
RAFAZIL 5-mg Group	18%*	18%*
RAFAZIL 10- mg Group	21%*	22%**

* p<0.05

** p<0.01

Η Δονεπεζίλη 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 δονεπεζίλης 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 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 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 ¹⁴C-ραδιοσημασμένης υδροχλωρικής δονεπεζίλης, περίπου 28% της ραδιοσημασμένης ποσότητας παρέμενε στον οργανισμό. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι η υδροχλωρική δονεπεζίλη και/ή οι μεταβολίτες της μπορούν να παραμείνουν στον οργανισμό για περισσότερο από 10 ημέρες.

Μεταβολισμός/Απέκκριση: 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 απλής δόσης 5 mg ¹⁴C-σημασμένης υδροχλωρικής donepezιλής, η ραδιενεργή δραστηριότητα στο πλάσμα, σαν ποσοστό της χορηγούμενης δόσης, οφείλεται κυρίως στην αναλλοίωτη υδροχλωρική donepezίλη (30%), στην 6-O-απομεθυλωμένη donepezίλη (11% - ο μόνος μεταβολίτης που επιδεικνύει παρόμοια δράση με την υδροχλωρική donepezίλη), στο donepezil-cis-N-oxide (9%), στην 5-O-απομεθυλωμένη donepezίλη (7%) και στο συνεζευγμένο γλυκουρονίδιο της 5-O-απομεθυλωμένης donepezιλής (3%). Ποσοστό 57% περίπου της ολικής ραδιενεργού δόσης απομακρύνθηκε μέσω των ούρων (17% ως αναλλοίωτη donepezίλη) 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 donepezιλής και/ή των μεταβολιτών της. Ο χρόνος ημιζωής της donepezιλής 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 donepezιλής στο πλάσμα. Η φαρμακοκινητική της donepezιλής 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 donepezιλής 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 donepezίλη 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 donepezίλη 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 donepezίλη 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 μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία 5 mg:

Blisters PVC/αλουμίνιο

Μέγεθος συσκευασίας: 28 (blist 2x14)

Δισκία 10 mg:

Blisters PVC/αλουμίνιο

Μέγεθος συσκευασίας: 28 (blist 2x14)

6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM AEBE, Κορίνθου 12, 15451, Ν. Ψυχικό, Αθήνα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

12837/14-9-2011(5mg) & 15732/14-9-2011(10mg)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

03/09/2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

30/09/2011