

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ARICEPT 5 mg δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα

ARICEPT 10 mg δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg υδροχλωρικής δονεπεζίλης, που ισοδυναμούν με 4,56 mg ελεύθερης βάσης δονεπεζίλης.

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg υδροχλωρικής δονεπεζίλης, που ισοδυναμούν με 9,12 mg ελεύθερης βάσης δονεπεζίλης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα.

Τα ARICEPT δισκία των 5 mg είναι λευκά, στρογγυλά δισκία, με ανάγλυφη ένδειξη «ARICEPT» στη μία πλευρά και τον αριθμό «5» στην άλλη πλευρά.

Τα ARICEPT δισκία των 10 mg είναι κίτρινα, στρογγυλά δισκία, με ανάγλυφη ένδειξη «ARICEPT» στη μία πλευρά και τον αριθμό «10» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα δισκία ARICEPT ενδείκνυνται για τη συμπτωματική θεραπεία ήπιας έως μέτριας βαρύτητας άνοιας Alzheimer.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες/Υπερήλικα άτομα:

Η θεραπεία αρχίζει με χορήγηση 5 mg (εφάπαξ ημερήσια δόση). Η ημερήσια δόση των 5 mg πρέπει να διατηρείται για τουλάχιστον ένα μήνα ώστε να εκτιμηθεί η αρχική κλινική αντίδραση στη θεραπεία και να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα συγκέντρωσης της υδροχλωρικής δονεπεζίλης. Μετά από εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης σε θεραπεία ενός μήνα με 5 mg ARICEPT την ημέρα, η δόση ARICEPT μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg την ημέρα (εφάπαξ ημερήσια δόση). 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 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 υπάρχει θεραπευτικό όφελος 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 της θεραπείας, παρατηρείται μια σταδιακή μείωση των ευεργετικών αποτελεσμάτων του ARICEPT.

Παιδιατρικός Πληθυσμός:

Το ARICEPT δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία:

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

Λόγω της πιθανής αυξημένης έκθεσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2), η αύξηση της δόσης μπορεί να πραγματοποιηθεί ανάλογα με την ανεκτικότητα του ασθενούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης:

Το ARICEPT πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα το βράδυ, αμέσως πριν από την κατάκλιση. Το δισκίο θα πρέπει να τοποθετείται στη γλώσσα και να αφήνεται να διαλυθεί πριν από την κατάποσή του, με ή χωρίς νερό, ανάλογα με την προτίμηση του ασθενούς.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην υδροχλωρική δονεπεζίλη, στα παράγωγα πιπεριδίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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

Καρδιαγγειακές Καταστάσεις: Λόγω της φαρμακολογικής τους δράσης, οι αναστολείς της χολινεστεράσης μπορεί να έχουν βαγοτονική 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 συγκοπτικού επεισοδίου και σπασμών. Κατά τον έλεγχο των ασθενών αυτών πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα καρδιακού αποκλεισμού ή παρατεταμένων φλεβοκομβικών παύσεων.

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 ARICEPT δεν έδειξαν 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 δοκιμές με ARICEPT, 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 Alzheimer.

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

Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο (ΝΚΣ): το ΝΚΣ, μια εν δυνάμει απειλητική για τη ζωή πάθηση που χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αυτόνομη αστάθεια, μεταβληθείσα συνείδηση και αυξημένα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατίνης στον ορό, έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται πολύ σπάνια σε σχέση με τη donepezil, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιψυχωσικά. Επιπρόσθετα σημεία πιθανώς περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του ΝΚΣ ή ανεξήγητο υψηλό πυρετό χωρίς επιπρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις του ΝΚΣ, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία.

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

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία: Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική

δυσλειτουργία.

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 δονεπεζίλη 5mg, 5/206 (2,4%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική δονεπεζίλη 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 δονεπεζίλη 5 mg, 3/215 (1,4%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική δονεπεζίλη 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 δονεπεζίλη 5mg και 0/326 (0%) υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό θνησιμότητας για τις τρεις συνδυασμένες μελέτες VaD στην ομάδα υδροχλωρικής δονεπεζίλης (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 δονεπεζίλη 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 έδειξε διαφορά στο ποσοστό εμφάνισης στην ομάδα της υδροχλωρικής δονεπεζίλης, σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σε αθροιστικές μελέτες της νόσου Alzheimer (n=4146) και όταν αυτές οι μελέτες της νόσου Alzheimer αθροίστηκαν 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 δονεπεζίλη.

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 στους ανθρώπους. Ο μεταβολισμός της υδροχλωρικής δονεπεζίλης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση διγοξίνης ή σιμετιδίνης. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι στο μεταβολισμό της δονεπεζίλης εμπλέκονται τα ισoenζυμα 3A4 του κυτοχρώματος P450 και σε μικρότερο βαθμό το 2D6. Μελέτες αλληλεπιδράσεων που πραγματοποιήθηκαν *in vitro* δείχνουν ότι η κετοκοναζόλη και η κινιδίνη, αναστολείς των CYP3A4 και 2D6 αντίστοιχα, αναστέλλουν τον 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 φαιτυοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και το οινόπνευμα μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της δονεπεζίλης. Δεδομένου ότι το μέγεθος μιας ανασταλτικής ή επαγωγικής επίδρασης 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 αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης ή χολινεργικούς αγωνιστές ή βήτα αποκλειστές, που έχουν επίδραση στην καρδιακή αγωγιμότητα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση:

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

Μελέτες σε ζώα, δεν έχουν δείξει τερατογόνο επίδραση, 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 ARICEPT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός αν είναι απολύτως 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, γυναίκες υπό θεραπεία με δονεπεζίλη δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η δονεπεζίλη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η άνοια μπορεί να προκαλέσει μείωση της απόδοσης στην οδήγηση ή να διακυβεύσει την ικανότητα χειρισμού μηχανημάτων. 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, έμετος και αϋπνία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε περισσότερες από μία μεμονωμένες περιπτώσεις, κατατάσσονται παρακάτω, ανά οργανικό σύστημα και ανάλογα με τη συχνότητα. Οι συχνότητες εμφάνισης ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	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		Συγκοπτικό επεισόδιο*, Ζάλη, Αϋπνία	Σπασμός *	Εξωπυραμιδικά συμπτώματα	Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο
Καρδιακές διαταραχές			Βραδυκαρδία	Φλεβοκομβοκολπικός αποκλεισμός, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία	Έμετος, Κοιλιακές διαταραχές	Γαστρεντερική αιμορραγία, Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό		

			ό έλκος, Υπερέκκριση σιέλου		
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			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 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 (βλ. παράγραφο 4.4).

**Περιστατικά ψευδαισθήσεων, μη φυσιολογικών ονείρων, εφιαλτών, διέγερσης και επιθετικής συμπεριφοράς, που αναφέρθηκαν, εξαλείφθηκαν μετά από μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας.

***Σε περιπτώσεις εμφάνισης ανεξήγητης ηπατικής δυσλειτουργίας, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του ARICEPT.

***Εχουν αναφερθεί περιστατικά ραβδομύωσης, ανεξάρτητα από το κακόθες νευροληπτικό σύνδρομο και σε στενή χρονική συσχέτιση με την έναρξη δονεπεζίλης ή την αύξηση της δόσης.

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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

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 εκτιμώμενη μέση θανατηφόρος δόση της υδροχλωρικής δονεπεζίλης μετά από χορήγηση μίας εφάπαξ, 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. Δοσοεξαρτώμενα σημεία χολινεργικής διέγερσης, παρατηρήθηκαν σε ζώα και περιελάμβαναν 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, έμετο, σιελόρροια, εφίδρωση, βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική καταστολή, κατέρρευση και σπασμούς. Αυξανόμενη μυϊκή αδυναμία είναι πιθανή και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο εάν προσβληθούν οι αναπνευστικοί μύες.

Όπως σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας, γενικά μέτρα υποστήριξης πρέπει να εφαρμοστούν. Τριτοταγή αντιχολινεργικά, όπως η ατροπίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντίδοτα σε υπερδοσολογία με ARICEPT. Συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση θεικής ατροπίνης με τιτλοποίηση της δόσης μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα: μία αρχική δόση των 1,0 με 2,0 mg IV, με επακόλουθες δόσεις που βασίζονται στην κλινική ανταπόκριση. Μη τυπικές ανταποκρίσεις στην πίεση του αίματος και στην καρδιακή συχνότητα έχουν αναφερθεί με άλλα χολινομιμητικά φάρμακα όταν χορηγήθηκαν με τεταρτοταγή αντιχολινεργικά, όπως γλυκοπυρολάτη. 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.

Μηχανισμός δράσης

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 βουτυρυλχολινεστεράση, ένα ένζυμο που υπάρχει κυρίως εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Άνοια Alzheimer

Σε ασθενείς με άνοια Alzheimer που έλαβαν μέρος σε κλινικές δοκιμές, χορήγηση εφάπαξ ημερήσιων δόσεων των 5 ή 10 mg ARICEPT είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της δραστηριότητας της ακετυλοχολινεστεράσης (όπως μετρήθηκε στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων) σε σταθεροποιημένα επίπεδα, 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, το ARICEPT δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει κάποιο αποτέλεσμα επί της εξέλιξης της ασθένειας.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας της άνοιας Alzheimer με ARICEPT έχει μελετηθεί σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, 2 δοκιμές διάρκειας 6 μηνών και 2 δοκιμές διάρκειας 1 έτους.

Στην κλινική δοκιμή των 6 μηνών, έγινε ανάλυση των αποτελεσμάτων κατά τη λήξη της θεραπείας με δονεpezίλη, χρησιμοποιώντας συνδυασμό τριών κριτηρίων αποτελεσματικότητας: της ADAS-cog (κλίμακα μέτρησης της γνωστικής λειτουργίας), της CIBIC- Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (κλίμακα μέτρησης της συνολικής λειτουργικότητας), και την Υποκλίμακα ADL- Activities of Daily Living της Κλίμακας Κλινικής Σταδιοποίησης της Άνοιας (κλίμακα μέτρησης της 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 ανάλυση)	Πληθυσμός που αξιολογήθηκε
	n=365	n=352
Ομάδα Εικονικού Φαρμάκου	10%	10%
Ομάδα Aricept 5-mg	18%*	18%*

Ομάδα	21%*	22%**
Aricept 10-mg		

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Το ARICEPT 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 περιοχή 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 εφάπαξ 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% με 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 σωματικούς ιστούς δεν έχει μελετηθεί επακριβώς. Ωστόσο, σε μία μελέτη με αντικείμενο τη συνολική κατανομή του φαρμάκου στο σώμα ("mass balance") που έγινε σε υγιείς άρρενες εθελοντές, 240 ώρες μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 5 mg ¹⁴C-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 10 ημέρες.

Βιομετασχηματισμός/Αποβολή

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 μίας εφάπαξ δόσης 5 mg ¹⁴C-σημασμένης υδροχλωρικής δονεπεζίλης, η ραδιενεργή δραστηριότητα στο πλάσμα, ως ποσοστό της χορηγούμενης δόσης, παρουσιάστηκε κυρίως ως αναλλοίωτη υδροχλωρική δονεπεζίλη (30%), 6-O-απομεθυλιωμένη δονεπεζίλη (11% - ο μόνος μεταβολίτης που επιδεικνύει παρόμοια δράση με την υδροχλωρική δονεπεζίλη), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5-O-απομεθυλιωμένη δονεπεζίλη (7%) και συνεζευγμένο γλυκουρονίδιο της 5-O-απομεθυλιωμένης δονεπεζίλης (3%). Ποσοστό 57% περίπου της ολικής ραδιενεργούς δόσης που χορηγήθηκε 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 απεκκριτικές οδοί. Δεν υπάρχουν ενδείξεις εντεροηπατικής επανακυκλοφορίας της υδροχλωρικής δονεπεζίλης και/ή των 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 ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία 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 αυτή η ουσία έχει ελάχιστες επιδράσεις διαφορετικές από τις αναμενόμενες φαρμακολογικές της επιδράσεις, σύμφωνα με τη δράση της ως χολινεργικός διεγέρτης (βλέπε παράγραφο 4.9). Η δονεπεζίλη δεν είναι μεταλλαξιογόνος σε δοκιμασίες μετάλλαξης με βακτηριακά κύτταρα ή κύτταρα θηλαστικών. Κάποιες κλαστογενείς επιδράσεις παρατηρήθηκαν *in vitro*, σε συγκεντρώσεις εμφανώς τοξικές για τα κύτταρα και περισσότερο από 3000 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις στη σταθεροποιημένη κατάσταση στο πλάσμα. Δεν παρατηρήθηκαν κλαστογενείς ή άλλες γονιδοτοξικές 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 παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη,

Κολλοειδές άνυδρο διοξείδιο του πυριτίου,

κ-Καραγεννίνη,

Πολυβινυλαλκοόλη

Οξείδιο του σιδήρου (κίτρινο) E172 (μόνο για το ARICEPT 10 mg, διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister (PVC/PVdC/PE/PVdC/PVC/Αλουμίνιο ή PVC/PE/PVdC/Αλουμίνιο)

Μεγέθη συσκευασίας: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ή 120 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς ΑΕ,

Λ. Μεσογείων 243,

154 51 Ν. Ψυχικό,

Τηλ. 210 6785800

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ARICEPT, Δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα 5 mg/tab: 81151/24-11-2011

ARICEPT, Δισκίο διασπειρόμενο στο στόμα 10 mg/tab: 81152/24-11-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

4-12-2006/24-11-2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

12/2017