

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ARICEPT 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ARICEPT 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg υδροχλωρικής δονεπεξίλης, που ισοδυναμούν με 4,56 mg ελεύθερης βάσης δονεπεξίλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο των 5 mg περιέχει 87,17 mg λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg υδροχλωρικής δονεπεξίλης, που ισοδυναμούν με 9,12 mg ελεύθερης βάσης δονεπεξίλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο των 10 mg περιέχει 174,33 mg λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

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

Τα ARICEPT επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg είναι κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα 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/Ηλικιωμένα άτομα

Η θεραπεία αρχίζει με χορήγηση 5 mg την ημέρα (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 δονεπεξίλης. Μετά από εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης σε θεραπεία ενός μήνα με 5 mg την ημέρα, η δόση του 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 δονεπεξίλη 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 δονεπεξίλης πρέπει να επανεκτιμάται σε τακτική βάση. Η πιθανότητα διακοπής της θεραπείας πρέπει να εξετάζεται όταν δεν παρατηρείται πλέον θεραπευτική δράση. Η ατομική ανταπόκριση στη δονεπεξίλη δεν είναι δυνατόν να προκαθορισθεί.

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 δονεπεξίλης δεν επηρεάζεται από αυτήν την κατάσταση.

Λόγω της πιθανής αυξημένης έκθεσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. 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 θα πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα το βράδυ, αμέσως πριν από την κατάκλιση.

Σε περίπτωση διαταραχών του ύπνου, συμπεριλαμβανομένων μη φυσιολογικών ονείρων, εφιαλτών ή αϋπνίας (βλ. παράγραφο 4.8) μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο πρόσληψης του Aricept το πρωί.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην υδροχλωρική δονεπεξίλη, 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 φλεβοκόμβου» ή άλλες υπερκοιλιακές διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας, όπως φλεβοκομβοκολλικό 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.

Έχουν υπάρξει αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά σχετικά με την επιμήκυνση του διαστήματος QTc και την ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχον ή οικογενειακό ιστορικό επιμήκυνσης του QTc, σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία επηρεάζουν το διάστημα QTc ή σε ασθενείς με συναφή προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο (π.χ. μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια,

πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, βραδυαρρυθμίες) ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία). Ενδέχεται να απαιτείται κλινική παρακολούθηση (ΗΚΓ).

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 δονεπεξίλη, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αντιψυχωσικά. Επιπρόσθετα σημεία πιθανώς περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομυόλυση) 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 δονεπεξίλη 5 mg, 5/206 (2,4%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική δονεπεξίλη 10 mg 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 5 mg, 3/215 (1,4%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική δονεπεξίλη 10 mg 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 5 mg και 0/326 (0%) υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. 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 έδειξε διαφορά στο ποσοστό εμφάνισης στην ομάδα της υδροχλωρικής δονεπεξίλης, 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 δονεπεξίλη.

Εκδόχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

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 στους ανθρώπους. Ο μεταβολισμός της υδροχλωρικής δονεπεξίλης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση διγοξίνης ή σιμετιδίνης. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι στο μεταβολισμό της δονεπεξίλης εμπλέκονται τα ισοένζυμα 3A4 του κυτοχρώματος P450 και σε μικρότερο βαθμό το 2D6. Μελέτες αλληλεπιδράσεων που πραγματοποιήθηκαν in vitro δείχνουν ότι η κετοконаζόλη και η κινιδίνη, αναστολείς των CYP3A4 και 2D6 αντίστοιχα, αναστέλλουν τον μεταβολισμό της δονεπεξίλης. Επομένως, αυτοί και άλλοι αναστολείς του CYP3A4, όπως η ιτραконаζόλη και η ερυθρομυκίνη, καθώς και αναστολείς του CYP2D6, όπως η φλουοξετίνη, μπορούν να αναστείλουν το μεταβολισμό της δονεπεξίλης. Σε μία μελέτη με υγιείς εθελοντές, η κετοконаζόλη αύξησε τη μέση συγκέντρωση της δονεπεξίλης περίπου κατά 30%.

Επαγωγείς ενζύμων, όπως η ριφαμπικίνη, η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη και το οινόπνευμα μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της δονεπεξίλης. Δεδομένου ότι το μέγεθος μιας ανασταλτικής ή επαγωγικής επίδρασης 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 αποκλειστές της νευρομυϊκής σύναψης ή χολινεργικούς αγωνιστές ή βήτα αποκλειστές, που έχουν επίδραση στην καρδιακή αγωγιμότητα.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επιμήκυνσης του διαστήματος QTc και ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου για την δονεπεξίλη. Συνιστάται προσοχή όταν η δονεπεξίλη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc, ενώ ενδέχεται να απαιτείται κλινική παρακολούθηση (ΗΚΓ). Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν:

- Αντιαρρυθμικά της κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη)
- Αντιαρρυθμικά της κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη)
- Ορισμένα αντικαταθλιπτικά (π.χ. σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, αμιτριπτυλίνη)
- Άλλα αντιψυχωσικά (π.χ. παράγωγα φαινοθειαζίνης, σερτινδόλη, πιμοζίδη, ζιπρασιδόνη)
- Ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη)

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Μελέτες σε ζώα, δεν έχουν δείξει τερατογόνο επίδραση, αλλά έχουν δείξει προ- 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 δονεπεξίλη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν η υδροχλωρική δονεπεξίλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και δεν υπάρχουν μελέτες σε θηλάζουσες μητέρες. Κατά συνέπεια, γυναίκες υπό θεραπεία με δονεπεξίλη δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η δονεπεξίλη 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 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, 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 μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ Συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Κοινό κρυολόγημα				
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Ανορεξία				
Ψυχιατρικές διαταραχές		Ψευδαισθήσεις**, Διέγερση**, Επιθετική συμπεριφορά**, Μη φυσιολογικά όνειρα και Εφιάλτες**				Αυξημένη γενετήσια ορμή, Υπερσεξουαλικότητα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Συγκοπτικό επεισόδιο*, Ζάλη, Αϋπνία	Σπασμός*	Εξωπυραμιδικά συμπτώματα	Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο	Πλαγιότονος (σύνδρομο Pisa)
Καρδιακές διαταραχές			Βραδυκαρδία	Φλεβοκομβικός αποκλεισμός, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός		Πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία συμπεριλαμβανομένης της ταχυκαρδίας

						δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes)· παρατεταμέν ο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρ διογράφημα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία	Έμετος, Κοιλιακές διαταραχές	Γαστρεντερικ ή αιμορραγία, Γαστρικό και δωδεκαδακτυ λικό έλκος, Υπερέκκριση σιέλου			
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβαν ομένης της ηπατίτιδας***		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός				
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών		Μυϊκές κράμπες			Ραβδομύolu ση****	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Ακράτεια ούρων				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κεφαλαλγ ία	Κόπωση, Άλγος				
Παρακλινικές εξετάσεις			Μικρή αύξηση της συγκέντρωση ς της μυϊκής κινάσης της κρεατίνης στον ορό			
Κακώσεις και δηλητηριάσεις		Ατυχήματα συμπεριλαμβανομέν ων των πτώσεων				

* 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.

**** Έχουν αναφερθεί περιστατικά ραβδομύoluσης, ανεξάρτητα από το κακόηδες νευροληπτικό σύνδρομο και σε στενή χρονική συσχέτιση με την έναρξη δονεπεξίλης 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

Κύπρος

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Η εκτιμώμενη μέση θανατηφόρος δόση της υδροχλωρικής δονεπεξίλης 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 θειικής 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 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.

Μηχανισμός δράσης

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 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 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 ARICEPT δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει κάποιο αποτέλεσμα επί της εξέλιξης της ασθένειας.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας 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 δονεπεξίλη, 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) n=365	Πληθυσμός που αξιολογήθηκε n=352
Ομάδα Εικονικού Φαρμάκου	10%	10%
Ομάδα Aricept δισκίων 5-mg	18%*	18%*
Ομάδα Aricept δισκίων 10-mg	21%*	22%**

*p<0,05

**p<0,01

Το ARICEPT προκάλεσε μία δόσοεξαρτώμενη 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 έως 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 δονεπεξίλης 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 δονεπεξίλης.

Κατανομή

Η υδροχλωρική donepezil δεσμεύεται σε ποσοστό περίπου 95% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο. Δεν είναι γνωστός ο βαθμός δέσμευσης του ενεργού μεταβολίτη 6-O-απομεθυλιωμένη donepezil με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η κατανομή της υδροχλωρικής donepezil 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 ^{14}C -ραδιοσημασμένης υδροχλωρικής donepezil, περίπου 28% της ραδιοσημασμένης ποσότητας παρέμεινε στον οργανισμό. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι η υδροχλωρική donepezil και/ή οι μεταβολίτες της μπορούν να παραμείνουν στον οργανισμό για περισσότερο από 10 ημέρες.

Βιομετασχηματισμός/Αποβολή

Η υδροχλωρική donepezil 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 ^{14}C -σημασμένης υδροχλωρικής donepezil, η ραδιενεργή δραστηριότητα στο πλάσμα, ως ποσοστό της χορηγούμενης δόσης, παρουσιάστηκε κυρίως ως αναλλοίωτη υδροχλωρική donepezil (30%), 6-O-απομεθυλιωμένη donepezil (11% - ο μόνος μεταβολίτης που επιδεικνύει παρόμοια δράση με την υδροχλωρική donepezil), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5-O-απομεθυλιωμένη donepezil (7%) και συνεξυγμένο γλυκουρονίδιο της 5-O-απομεθυλιωμένης donepezil (3%). Ποσοστό 57% περίπου της ολικής ραδιενεργούς δόσης που χορηγήθηκε απομακρύνθηκε μέσω των ούρων (17% ως αναλλοίωτη donepezil) 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 donepezil και/ή των μεταβολιτών της.

Ο χρόνος ημιζωής της donepezil 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 donepezil στο πλάσμα. Η φαρμακοκινητική της donepezil 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 donepezil στη σταθεροποιημένη κατάσταση, αύξηση της μέσης AUC κατά 48% και της μέσης $C_{\max}$ κατά 39% (βλ. 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 (βλ. παράγραφο 4.9). Η donepezil 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 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 donepezil 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 (βλ. παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Άμυλο αραβοσίτου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Μαγνήσιο στεατικό.

Επικάλυψη

Τάλκης

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Υπρομελλόζη

Τιτανίου διοξειδίο ‘E171’

Σιδήρου οξειδίο κίτρινο ‘E172’ (μόνο για τα 10 mg).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιάλες: 3 χρόνια

Κυψέλες: 4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες (HDPE)

Συσκευασίες των 28, 30 και 100

Κυψέλες (PVC/Αλουμινίου)

Συσκευασίες των 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 112 και 120

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Ελλάς Α.Ε.,

Λ. Μεσογείων 243,

154 51 Ν. Ψυχικό,

Τηλ.: 210 6785800

Κύπρος - Τοπικός αντιπρόσωπος:

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch),

Τηλ.: +357 22 817690

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ

ARICEPT Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 5 mg/tab: 75518/20-11-2007

ARICEPT Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg/tab: 75519/20-11-2007

ΚΥΠΡΟΣ

ARICEPT Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 5 mg/tab: 17824

ARICEPT Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 10 mg/tab: 17825

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Σεπτεμβρίου 1997

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Νοεμβρίου 2007

ΚΥΠΡΟΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 1998

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 07 Απριλίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11/2022