

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DOZILAX 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

DOZILAX 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

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο των 5 mg περιέχει 45,00 mg μονοϋδρικής λακτόζης και 0,13 mg νατρίου.

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

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο των 10 mg περιέχει 90,00 mg μονοϋδρικής λακτόζης και 0,27 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Τα DOZILAX επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 5 mg είναι λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία.

Τα DOZILAX επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg είναι λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες/Ηλικιωμένοι

Η θεραπεία αρχίζει με χορήγηση 5 mg την ημέρα (εφάπαξ ημερήσια δόση). Η ημερήσια δόση των 5 mg πρέπει να διατηρείται για τουλάχιστον 1 μήνα ώστε να εκτιμηθεί η αρχική κλινική αντίδραση στη θεραπεία με DOZILAX και να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα συγκέντρωσης της υδροχλωρικής δονεπεξίλης. Μετά από εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης σε θεραπεία ενός μήνα με 5 mg DOZILAX την ημέρα, η εφάπαξ ημερήσια δόση DOZILAX 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 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 υπάρχουν θεραπευτικά οφέλη 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 παρατηρείνατριο

ται πλέον θεραπευτική δράση. Η ατομική ανταπόκριση στη δονεπεξίλη δεν είναι δυνατόν να προκαθοριστεί.

Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας παρατηρείται μια σταδιακή μείωση των ευεργετικών αποτελεσμάτων του DOZILAX.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Το DOZILAX 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 στο φάρμακο ασθενών με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2.) αύξηση της δόσης μπορεί να πραγματοποιηθεί ανάλογα με την ανεκτικότητα του ασθενούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Το DOZILAX θα πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα το βράδυ, αμέσως πριν από την κατάκλιση.

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 DOZILAX 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 DOZILAX, 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 υδροχλωρική δονεπεξίλη 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 υδροχλωρική δονεπεξίλη, 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 του Alzheimer.

Τα χολινομιμητικά μπορεί να έχουν τη δυνατότητα να επιδεινώσουν ή να επάγουν εξωπυραμδικά 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 DOZILAX 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 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. 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.

Έκδοχα

Λακτόζη

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

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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. Δεδομένου ότι 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 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 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 DOZILAX 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 μητρικό γάλα και δεν υπάρχουν μελέτες σε θηλάζουσες μητέρες. Κατά συνέπεια γυναίκες υπό θεραπεία με δονεπεξίλη δεν θα πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις 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 ικανότητας οδήγησης 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 θεράπων 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 ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10000$) και μη γνωστές (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 κακοήθες σύνδρομο	
Καρδιακές διαταραχές			Βραδυκαρδία	Φλεβοκομβό κολπικός αποκλεισμός , Κολποκοιλιακός αποκλεισμός		
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια, Ναυτία,	Έμετος, Κοιλιακές διαταραχές	Γαστρεντερική αιμορραγία, Γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό 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		Μυϊκές κράμπες			Ραβδομυόλυση****	

οστών						
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 DOZILAX.

**** Έχουν αναφερθεί περιστατικά ραβδομυόλυσης, ανεξάρτητα από το κακόηθες 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 του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

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 donepezίλης 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, εμετό, σιελόρροια, εφίδρωση, βραδυκαρδία, υπόταση, αναπνευστική καταστολή, κατέρρευση 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 DOZILAX. 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 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 γλυκοπυρολάτη. Δεν είναι γνωστό εάν η υδροχλωρική donepezίλη 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 donepezίλη είναι ένας ειδικός και αναστρέψιμος αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης, που αποτελεί την προέχουσα χολινεστεράση στον εγκέφαλο. Η υδροχλωρική donepezίλη 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 εφάπαξ ημερήσιων δόσεων των 5 ή 10 mg υδροχλωρικής donepezίλης είχε σαν αποτέλεσμα την αναστολή της δραστηριότητας της ακετυλοχολινεστεράσης (όπως μετρήθηκε 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 donepezίλη, 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 donepezίλης να τροποποιεί την πορεία της υποκείμενης νευροπαθολογίας δεν

έχει μελετηθεί. Κατά συνέπεια, η υδροχλωρική δονεπεζίλη δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει κάποιο αποτέλεσμα επί της εξέλιξης της ασθένειας.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με υδροχλωρική δονεπεζίλη έχει μελετηθεί σε τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, δύο δοκιμές διάρκειας 6 μηνών και δύο δοκιμές διάρκειας ενός έτους.

Στην κλινική δοκιμή των 6 μηνών, έγινε ανάλυση των αποτελεσμάτων κατά τη λήξη θεραπείας με δονεπεζίλη, χρησιμοποιώντας συνδυασμό τριών κριτηρίων αποτελεσματικότητας: της ADAS-cog (κλίμακα μέτρησης της γνωστικής λειτουργίας), της CIBIC (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 δονεπεζίλης 5 mg	18%*	18%*
Ομάδα δονεπεζίλης 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Η υδροχλωρική δονεπεζίλη 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 3-4 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, 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 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 εφάπαξ δόσης 5 mg ¹⁴C-ραδιοσημασμένης υδροχλωρικής δονεπεξίλης, περίπου 28% της ραδιοσημασμένης ποσότητας παρέμενε 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.

Βιομετασχηματισμός/Αποβολή

Η υδροχλωρική δονεπεξίλη 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 δονεπεξίλης, η ραδιενεργή δραστηριότητα στο πλάσμα, σαν ποσοστό της χορηγούμενης δόσης, παρουσιάστηκε κυρίως ως αναλλοίωτη υδροχλωρική δονεπεξίλη (30%), 6-O-απομεθυλιωμένη δονεπεξίλη (11% - ο μόνος μεταβολίτης που επιδεικνύει παρόμοια δράση με την υδροχλωρική δονεπεξίλη), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5-O-απομεθυλιωμένη δονεπεξίλη (7%) και συνεζευγμένο γλυκουρονίδιο της 5-O-απομεθυλιωμένης δονεπεξίλης (3%). Ποσοστό 57% περίπου της ολικής ραδιενεργού δόσης που χορηγήθηκε 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 δονεπεξίλης στο πλάσμα. Η φαρμακοκινητική της δονεπεξίλης 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 ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ηπατική δυσλειτουργία εμφάνισαν αυξημένες συγκεντρώσεις δονεπεξίλης 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 η δονεπεξίλη έχει ελάχιστες επιδράσεις διαφορετικές από τις αναμενόμενες φαρμακολογικές της επιδράσεις, σύμφωνα με τη δράση της ως χολινεργικός διεγέρτης (βλέπε παράγραφο 4.9). Η δονεπεξίλη 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 δονεπεξίλη 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

Λακτόζη μονοϋδρική, άμυλο αραβοσίτου, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, γλυκολικό άμυλο νατρίου, στεατικό μαγνήσιο, Opadry Y-1-7000 λευκό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια Ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (PVC/PVDC/ALUM FOIL)
Συσκευασίες των 28 δισκίων

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.,
16° χλμ. Αθηνών-Λαμίας, 14564
Κηφισιά, Ελλάδα
Τηλ: 210 6254630
Fax: 210 6202305
E-mail: bennett@bennett.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

5 mg/TAB: 70452/16/27-11-2017
10 mg/TAB: 91066/15/27-11-2017

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Νοεμβρίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 28 Απριλίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2022