

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:**

SULBENIN (Υδροχλωρική δονεπεζίλη)

### **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:**

\* Κάθε δισκίο περιέχει 5mg υδροχλωρικής δονεπεζίλης

\* Κάθε δισκίο περιέχει 10mg υδροχλωρικής δονεπεζίλης

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο των 5 mg περιέχει 91,75 mg λακτόζης.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο των 5 mg περιέχει 183,5 mg λακτόζης.

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

### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Τα SULBENIN επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg είναι κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα ανάγλυφα δισκία.

### **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

#### **4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις**

Τα δισκία SULBENIN 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 5mg (εφ'άπαξ ημερήσια δόση)

Η ημερήσια δόση των 5mg πρέπει να διατηρείται για τουλάχιστον 1 μήνα ώστε να εκτιμηθεί η αρχική κλινική αντίδραση στη θεραπεία με SULBENIN και να σταθεροποιηθούν τα επίπεδα συγκέντρωσης της υδροχλωρικής δονεπεζίλης. Μετά από εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης σε θεραπεία ενός μήνα με 5mg SULBENIN την ημέρα, η εφ'άπαξ ημερήσια δόση SULBENIN μπορεί να αυξηθεί σε 10mg την ημέρα (εφ'άπαξ ημερήσια δόση). Η μέγιστη ημερήσια συνιστώμενη δόση είναι 10mg. Δεν έχουν γίνει κλινικές μελέτες με δόσεις μεγαλύτερες των 10mg την ημέρα.

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό έμπειρο στην διάγνωση και την θεραπεία της άνοιας Alzheimer. Η διάγνωση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τα αποδεκτά κριτήρια (π.χ. DSM IV, ICD 10). Η θεραπεία με δονεπεζίλη πρέπει να αρχίζει μόνο εφόσον υπάρχει άτομο που θα φροντίζει τον ασθενή και θα ελέγχει τακτικά τη λήψη του φαρμάκου. Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να συνεχίζεται για όσο διάστημα υπάρχουν θεραπευτικά οφέλη για τον ασθενή. Κατά συνέπεια, το κλινικό όφελος της δονεπεζίλης πρέπει να επανεκτιμάται σε τακτική βάση. Η πιθανότητα διακοπής της θεραπείας πρέπει να εξετάζεται όταν δεν παρατηρείται πλέον θεραπευτική δράση. Η ατομική ανταπόκριση στη δονεπεζίλη δεν είναι δυνατόν να προκαθοριστεί.

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

#### Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Παρόμοιο δοσολογικό σχήμα είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία 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.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

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

#### Τρόπος χορήγησης

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

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Το SULBENIN αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην υδροχλωρική δονεπεζίλη, στα παράγωγα πιπεριδίνης ή σε κάποιο από το έκδοχα που περιέχονται στη σύνθεσή του, αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η χρήση του SULBENIN 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 SULBENIN 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 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 φλεβοκομβοκολπικός ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός.

Υπάρχουν αναφορές αιφνίδιας συγκοπτικού επεισοδίου και σπασμών. Κατά τον έλεγχο των ασθενών αυτών πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ανάπτυξης κολποκοιλιακού 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 SULBENIN 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 SULBENIN, 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 εξωπυραμидικά 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 μυοσφαιριουρία (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 χολινεργικής δράσης τους, οι αναστολείς της χολινεστεράσης πρέπει να συνταγογραφούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος ή αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του SULBENIN 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 donepezil 5mg, 5/206 (2,4%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική donepezil 10mg και 7/199 (3,5%) υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Στη δεύτερη μελέτη, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 4/208 (1,9%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική donepezil 5mg, 3/215 (1,4%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική donepezil 10mg και 1/193 (0,5%) υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Στην τρίτη μελέτη, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 11/648 (1,7%) υπό θεραπεία με υδροχλωρική donepezil 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 donepezil (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 donepezil 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 donepezil, 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 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 donepezil.

### **Έκδοχα**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης 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 δονεπεζίλη και/ή οι μεταβολίτες της δεν αναστέλλουν τον μεταβολισμό της θεοφυλλίνης, βαρφαρίνης, σιμετιδίνης ή διγοξίνης στον άνθρωπο. Ο μεταβολισμός της υδροχλωρικής δονεπεζίλης δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση σιμετιδίνης ή διγοξίνης. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι στο μεταβολισμό της δονεπεζίλης εμπλέκονται ταισοένζυμα 3A 4 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 δονεπεζίλης. 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 δονεπεζίλης. Σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές, η κετοконаζόλη αύξησε τη μέση συγκέντρωση της δονεπεζίλης περίπου κατά 30%.

Επαγωγείς ενζύμων, όπως η ριφαμπικίνη, η φαιτυοίνη, 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 αναστολείς της νευρομυικής σύναψης ή χολινεργικούς αγωνιστές ή βήτα αναστολείς, 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 παρουσιάσει τερατογόνο δράση, 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 SULBENIN 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 το SULBENIN δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από τη θηλάζουσα μητέρα.

#### **4.7 Επιδράσεις 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 ικανότητας οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Επιπλέον, η δονεπεζίλη μπορεί να προκαλέσει κόπωση, ζάλη και μυικές κράμπες, κυρίως όταν ξεκινά η θεραπεία ή αυξάνεται η δόση. Ο θεράπωντας ιατρός θα πρέπει να εκτιμά ανά τακτά διαστήματα την ικανότητα των ασθενών που βρίσκονται υπό θεραπεία με δονεπεζίλη, να συνεχίσουν να οδηγούν ή να χειρίζονται πολύπλοκες μηχανές.

#### 4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι διάρροια, μυϊκές κράμπες, κόπωση, ναυτία, εμετός και αυπνία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε περισσότερες από μία μεμονωμένες περιπτώσεις, κατατάσσονται παρακάτω, ανά οργανικό σύστημα και ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής 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 μη γνωστές (δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

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* * Ψυχοκινητική διέγερση**, Επιθετική συμπεριφορά**, Μη φυσιολογικά όνειρα και Εφιάλτες**			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Συγκοπτικό επεισόδιο* Ζάλη, Αυπνία	Σπασμοί*	Εξωπυραμιδικά συμπτώματα	Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο
Καρδιακές διαταραχές			Βραδυκαρδία	Φλεβοκομβολπικός αποκλεισμός, Κολποκοιλιακός αποκλεισμός	
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια, Ναυτία	Εμετός	Γαστρεντερική αιμορραγία		
		Κοιλιακές διαταραχές	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 του 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 κρεατινίνης 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 ανεξήγητων ηπατικών διαταραχών πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του φαρμάκου

\*\*\*\* Έχουν αναφερθεί περιστατικά ραβδομύολυσης, ανεξάρτητα από το κακόηδες 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

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 32mg/kg, αντίστοιχα ή περίπου 225 και 160 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης ανθρώπινης δόσης των 10mg την ημέρα. Σημεία χολινεργικής διέγερσης, δοσοεξαρτώμενα, 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, κατέρρευση και σπασμούς. Αυξανόμενη μυική 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 σαν αντίδοτα σε περίπτωση υπερδοσολογίας με SULBENIN. 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 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 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 Κ.Ν.Σ.

#### **Άνοια Alzheimer**

Σε ασθενείς με άνοια Alzheimer που έλαβαν μέρος σε κλινικές δοκιμές, χορήγηση εφ'άπαξ ημερήσιων δόσεων των 5 ή 10mg SULBENIN είχε σαν αποτέλεσμα την αναστολή της δραστηριότητας της ακετυλοχολινεστεράσης (όπως μετρήθηκε στις μεμβράνες στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων) σε σταθεροποιημένα επίπεδα, που ήταν ίση προς 63,6% και 77,3% αντίστοιχα, όταν μετρήθηκε μετά τη χορήγηση των δόσεων. Η προκαλούμενη από την υδροχλωρική δονεπεζίλη, αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) στα ερυθροκύτταρα έχει αποδειχτεί ότι σχετίζεται με αλλαγές της ADAS - cog, μιάς 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 SULBENIN δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει κάποιο αποτέλεσμα επί της εξέλιξης της ασθένειας.

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

Στην κλινική δοκιμή των 6 μηνών, έγινε ανάλυση των αποτελεσμάτων κατά τη λήξη της θεραπείας με δονεπεζίλη, 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 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 στη 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
Ομάδα Εικονικού Φαρμάκου	n=365 10%		n=352 10%
SULBENIN 5 mg Ομάδα	18%*		18%*
SULBENIN 10mg Ομάδα	21%*		22%**

\* p<0.05

\*\* p<0.01

Το SULBENIN 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 αποβολής 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 επίτευξή της, οι συγκεντρώσεις της υδροχλωρικής δονεπεζιλής 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 δονεπεζιλής.

**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 δονεπεζιλής 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 απλής δόσης 5mg 14 C-ραδιοσημασμένης υδροχλωρικής δονεπεζιλής, περίπου 28% της ραδιοσημασμένης ποσότητας παρέμεινε στον οργανισμό. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει 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 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 5mg 14C-σημασμένης υδροχλωρικής δονεπεζιλής, η ραδιενεργή δραστηριότητα στο πλάσμα, σαν ποσοστό της χορηγούμενης δόσης, οφείλεται κυρίως στην αναλλοίωτη υδροχλωρική δονεπεζίλη (30%), στην 6-O-απομεθυλιωμένη δονεπεζίλη (11% - ο μόνος μεταβολίτης που επιδεικνύει παρόμοια δράση με την υδροχλωρική δονεπεζίλη), στο donepezil-cis-N-oxide (9%), στην 5-O-απομεθυλιωμένη δονεπεζίλη (7%) και στο συνεζευγμένο γλυκουρονίδιο της 5-O-απομεθυλιωμένης δονεπεζιλής (3%). Ποσοστό 57% περίπου της ολικής ραδιενεργού δόσης 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.

Ασθενής με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας ηπατική ανεπάρκεια εμφάνισαν αυξημένες συγκεντρώσεις δονεπεζίλης στη σταθεροποιημένη κατάσταση, αύξηση της μέσης AUC κατά 48% και της μέσης C<sub>max</sub> κατά 39% (βλέπε παράγραφο 4.2)

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εκτεταμένοι έλεγχοι σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η δονεπεζίλη έχει ελάχιστες επιδράσεις εκτός από την επιθυμητή φαρμακολογική δράση της, που είναι σύμφωνη με το ρόλο της ως χολινεργικός διεγέρτης (βλέπε 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 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 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 νοεγνών 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, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, μαγνήσιο στεατικό, υπρομελλόζη, τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη, τιτανίου διοξείδιο Επιπρόσθετα, η επικάλυψη των δισκίων των 10 mg περιέχει συνθετικό κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

### 6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλλάσσεται σε θερμοκρασία  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ .

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε blisters PVC/PVDC-αλουμινίου με τυπωμένα τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και της παρτίδας. Κάθε blister περιέχει 14 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 2 blisters και μια οδηγία χρήσεως.

6.6 **Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**  
Καμία ειδική υποχρέωση

7. **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

**ANFARM HELLAS S.A.**  
ΑΝΦΑΡΜ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Περικλέους 53-57  
15344 Γέρακας Αττικής-Ελλάδα  
Τηλ.: +30 210 6831632

8. **Αριθμός άδειας κυκλοφορίας**

SULBENIN F.C.TAB 5MG: 13505/24-9-2015  
SULBENIN F.C.TAB 10MG: 28020/24-9-2015

9. **Ημερομηνία πρώτης έγκρισης**

25-02-2010

10. **Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου**

Απρίλιος 2016