

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Neperion 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Neperion 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Neperion 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg donepetsiilihydrokloridia, joka vastaa 4,56 mg donepetsiiliä.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: noin 75,35 mg laktoosia / kalvopäällysteinen tabletti

Neperion 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg donepetsiilihydrokloridia, joka vastaa 9,12 mg donepetsiiliä.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: noin 150,71 mg laktoosia / kalvopäällysteinen tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg: valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 7,5 mm.

10 mg: valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on noin 9,3 mm, tabletin toisella puolella on jakourre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Neperion on tarkoitettu lievän ja keskivaikean Alzheimerin tautiin liittyvän dementian oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset/iäkkäät

Hoito aloitetaan 5 mg:n vuorokausiannoksella (kerran vuorokaudessa). Hoitoa 5 mg:n vuorokausiannoksella on jatkettava vähintään yhden kuukauden ajan, ennen kuin kliininen hoitovaste on arvioitavissa ja donepetsiilihydrokloridipitoisuuden vakaa tila on saavutettu. Kun hoitoa on jatkettu yhden kuukauden ajan 5 mg:n vuorokausiannoksella, Neperion-annoksen voi kliinisen arvioinnin perusteella suurentaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa. Suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 10 mg. Kliinisiä tutkimuksia tätä suuremmilla vuorokausiannoksilla ei ole tehty.

Lääkärillä, joka aloittaa hoidon ja valvoo sitä, on oltava kokemusta Alzheimerin tautiin liittyvän dementian diagnosoinnista ja hoidosta. Diagnoosi on tehtävä yleisesti hyväksytyjen tautiluokitusten (kuten DSM IV, ICD-10) mukaan. Donepetsiilihoidon saa aloittaa vain potilaalle, jolla on huoltaja/hoitaja, joka valvoo säännöllisesti potilaan lääkkeenottoa. Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin

kauan kuin siitä on potilaalle hoidollista hyötyä. Siksi donepetsiilin kliininen hyöty on uudelleenarvioitava säännöllisesti. Hoidon lopettamista on harkittava, kun näyttöä hoidon vaikutuksesta ei enää ole. Yksilöllinen vaste donepetsiilille ei ole ennustettavissa.

Jos Neperion-hoito lopetetaan, myönteiset hoitovaikutukset häviävät asteittain.

Heikentynyt munuaisten ja maksan toiminta

Edellä mainittu annostusohjelma sopii myös potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, koska tällä tilalla ei ole vaikutusta donepetsiilihydrokloridin puhdistumaan.

Koska altistuminen donepetsiilihydrokloridille saattaa olla suurentunut potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (ks. kohta 5.2), annosta on suurennettava yksilöllisen sietokyvyn mukaisesti. Saatavilla ei ole tietoa potilaista, joilla maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Neperion-valmistetta pediatrien potilaiden hoidossa.

Antotapa

Neperion otetaan suun kautta iltaisin juuri ennen nukkumaanmenoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, piperidiiniyhdistyksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Donepetsiilin käyttöä vaikeassa Alzheimerin tautiin liittyvässä dementiaassa, muuntyyppisessä dementiaassa tai muuntyyppisessä muistin heikkenemisessä (esim. ikään liittyvässä kognitiivisen toiminnan heikkenemisessä), ei ole tutkittu.

Anestesia:

Koliiniesteraasin estäjänä donepetsiilihydrokloridi todennäköisesti voimistaa suksinyylikoliinittyyppistä lihasrelaksaatiota anestesian aikana.

Sydän- ja verisuonisairaudet:

Farmakologisen toimintatapansa vuoksi koliiniesteraasin estäjillä voi olla vagotoninen vaikutus sydämen syketiheyteen (esim. sydämen harvalyöntisyys). Tämä vaikutus voi olla erityisen merkittävä potilaille, joilla on ”sairas sinus” -oireyhtymä tai jokin muu supraventrikulaarinen sydämen johtumishäiriö, kuten sinus-eteiskatkos tai eteis-kammiokatkos.

Pyörtymisiä ja kouristuskohtauksia on ilmoitettu. Tällaisia potilaita tutkittaessa on huomioitava sydänkatkoksen tai pitkien sinustaukojen mahdollisuus.

Maha-suolikanavan sairaudet:

Potilaita, joilla on kohonnut riski saada haavaumia, esim. potilaita, joilla on ollut mahahaava tai jotka saavat samanaikaisesti ei-steroidista tulehduskipulääkitystä, on seurattava oireiden varalta. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu, että maha- tai pohjukaissuolihaavaumia tai maha-suolikanavan verenvuotoa olisi esiintynyt donepetsiilillä enemmän kuin lumelääkkeellä.

Sukupuolielimet ja virtsatiet:

Kolinomimeetit saattavat vaikeuttaa virtsarakon tyhjentymistä, vaikka sitä ei olekaan havaittu donepetsiilillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Neurologiset tilat:

Kouristuskohtaukset: Kolinomimeettien oletetaan voivan aiheuttaa yleistyneitä kouristuskohtauksia. Taipumus saada kouristuskohtauksia voi kuitenkin johtua myös Alzheimerin taudista.

Kolinomimeetit saattavat pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (MNS):

MNS on hengenvaarallinen tila, jolle on tunnusomaista kuumeilu, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston epävakaisuus, tajunnantason muutokset ja kohonnut seerumin kreatiiniinifosfokinaasipitoisuus. Lisäoireina saattaa esiintyä myoglobiuriaa (rabdomyolyysi) ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. MNS:n on raportoitu esiintyvän hyvin harvinaisena donepetsiilin käytön yhteydessä, erityisesti potilailla, jotka käyttävät samaan aikaan psykoosilääkkeitä. Jos potilaalle kehittyy MNS:aan liittyviä oireita tai selittämätön korkea kuume ilman kliinisesti osoitettua MNS:aa, lääkitys pitää lopettaa.

Keuhkosairaudet:

Kolinomimeettisen vaikutuksensa vuoksi koliiniesteraasin estäjiä on määrättävä harkiten potilaille, joiden anamneesissa on astma tai keuhkohtauma.

Neperion-valmisteen käyttöä samanaikaisesti muiden asetyylikoliiniesteraasin estäjien, kolinergisen järjestelmän agonistien tai antagonistien kanssa on vältettävä.

Vaikeasti heikentynyt maksan toiminta:

Saatavilla ei ole tietoa potilaista, joilla maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt.

Kuolleisuus vaskulaarista dementiaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa:

Kolmessa 6 kuukauden tutkimuksessa on tutkittu henkilöitä, jotka täyttävät todennäköisen tai mahdollisen vaskulaarisen dementian NINDS-AIREN-kriteerit (VaD). NINDS-AIREN-kriteereillä pyritään tunnistamaan ne potilaat, joilla dementia näyttäisi johtuvan yksinomaan verisuoniperäisistä syistä ja poissulkemaan Alzheimerin tautipotilaat. Ensimmäisessä tutkimuksessa kuolleisuus oli 2/198 (1,0 %) ryhmässä, joka sai 5 mg donepetsiilihydrokloridia, 5/206 (2,4 %) ryhmässä, joka sai 10 mg donepetsiilihydrokloridia, ja 7/199 (3,5 %) ryhmässä, joka sai lumelääkettä. Toisessa tutkimuksessa kuolleisuus oli 4/208 (1,9 %) ryhmässä, joka sai 5 mg donepetsiilihydrokloridia, 3/215 (1,4 %) ryhmässä, joka sai 10 mg donepetsiilihydrokloridia, ja 1/193 (0,5 %) ryhmässä, joka sai lumelääkettä. Kolmannessa tutkimuksessa kuolleisuus oli 11/648 (1,7 %) ryhmässä, joka sai 5 mg donepetsiilihydrokloridia, ja 0/326 (0 %) ryhmässä, joka sai lumelääkettä. Näiden kolmen VaD-tutkimuksen yhteen laskettu kuolleisuus oli donepetsiilihydrokloridiryhmässä (1,7 %) lukumääräisesti suurempaa kuin lumelääkeryhmässä (1,1 %). Ero kuolleisuudessa ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä. Suuri osa kuolemista potilailla, jotka käyttävät joko donepetsiilihydrokloridia tai lumelääkettä, näyttäisi johtuvan erilaisista verisuoniin liittyvistä syistä, joita voidaan odottaa tällaisella ikääntyvällä väestöllä, jolla on jokin verisuoniperäinen perussairaus. Analyysissa, joka koski kaikkien vakavien ei-kuolemaan johtaneiden ja kuolemaan johtaneiden verisuonitapahtumien määrää, donepetsiilihydrokloridiryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroa.

Kun Alzheimerin tauti -tutkimusten (n = 4 146) yhdistetyt tulokset yhdistettiin edelleen muiden dementiatutkimusten tulosten kanssa (mukaan lukien vaskulaarista dementiaa koskeneet tutkimukset) (yhteensä n = 6 888), kuolleisuus oli lumelääkeryhmissä lukumääräisesti suurempaa kuin donepetsiilihydrokloridiryhmissä.

Apuaineet:

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit eivät estä teofylliinin, varfariinin, simetidiinin tai digoksiinin metaboliaa ihmisissä. Samanaikainen digoksiinin tai simetidiinin anto ei vaikuta donepetsiilihydrokloridin metaboliaan. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että sytokromi P450 -isoentsyymit 3A4 ja vähäisemmässä määrin 2D6 osallistuvat donepetsiilin metaboliaan. *In vitro* -tutkimukset lääkeaineiden yhteisvaikutuksista osoittavat, että ketokonatsoli (CYP3A4:n estäjä) ja kinidiini (CYP2D6:n estäjä) estävät donepetsiilin metaboliaa. Siksi nämä ja muut CYP3A4:n estäjät, kuten itrakonatsoli ja erytromysiini, sekä CYP2D6:n estäjät, kuten fluoksetiini, voivat estää donepetsiilin metaboliaa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa ketokonatsoli suurensi keskimääräistä donepetsiilipitoisuutta veressä noin 30 prosenttia. Entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini ja alkoholi, voivat pienentää donepetsiilihydrokloridin pitoisuuksia. Koska estävän tai indusoivan vaikutuksen voimakkuutta ei tiedetä, tällaisten lääkeyhdistelmien käytössä on noudatettava varovaisuutta. Donepetsiilihydrokloridi saattaa vaikuttaa antikolinergistä aktiivisuutta omaaviin lääkkeisiin. Samanaikainen hoito suksinylikoliinin, muiden hermo-lihasliitosta salpaavien aineiden, kolinergisten agonistien tai sydämen johtumiseen vaikuttavien beetasalpaajien kanssa saattaa vaikuttaa synergistisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja donepetsiilin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole osoitettu teratogeenista vaikutusta, sen sijaan niissä on osoitettu peri- ja postnataalista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Neperion-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Donepetsiili erittyy rotan rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö donepetsiilihydrokloridi ihmisen rintamaitoon, eikä imettäville naisille ole tehty tutkimuksia. Sen vuoksi donepetsiiliä käyttävät naiset eivät saa imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Donepetsiilillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Dementia saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Donepetsiili voi myös aiheuttaa väsymystä, huimausta ja lihaskrampeja pääasiassa lääkitystä aloitettaessa tai annosta suurennettaessa. Hoitavan lääkärin on rutiinomaisesti arvioitava donepetsiiliä käyttävien potilaiden kyky jatkaa autolla ajoa tai monimutkaisten laitteiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat ripuli, lihaskramppit, väsymys, pahoinvointi, oksentelu ja unettomuus.

Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu yksittäistapauksia enemmän, on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($>1/10$), yleinen ($>1/100$, $<1/10$), melko harvinainen ($>1/1\ 000$, $<1/100$), harvinainen ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
Infektiot		Nuhakuume			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus			
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat** Kiihtyneisyys** Aggressiivinen käytös** Epänormaalitytöt ja painajaiset**			
Hermosto		Pyörtyminen* Heitehuimaus Unettomuus	Kouristuskohtaus*	Ekstrapyramidaalioireet	Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymä (MNS)
Sydän			Sydämen harvallyöntisyys	Sinuseteiskatkos Eteis-kammiokatkos	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Pahoinvointi	Oksentelu Vatsavaivat	Maha-suolikanavan verenvuoto Maha- ja pohjukais-suolihaavat		
Maksa ja sappi				Maksan toimintahäiriö, myös maksatulehdus***	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskrampit			Rabdomyolyyssi****

Munuaiset ja virtsatiet		Virtsanpidätys kyvyttömyys			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Päänsärky	Väsytys Kipu			
Tutkimukset			Lihasperäisen kreatiini-kinasipitoisuuden lievä suureneminen seerumissa		
Vammat ja myrkytykset		Tapaturmat			

*Tutkittaessa potilasta pyörtymisen tai kouristuskohtauksen vuoksi on huomioitava sydänkatkoksen tai pitkien sinustaukojen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

**Aistiharhat, epänormaalit unet, painajaiset, kiihtyneisyys ja aggressiivinen käytös ovat hävinneet, kun annosta on pienennetty tai hoito lopetettu

***Jos potilaalla on selittämättömiä maksan toimintahäiriöitä, Neperion-valmisteen käytön keskeyttämistä on harkittava.

****Rabdomyolyysia on ilmoitettu esiintyvän riippumatta neuroleptioireyhtymästä ja ajallisesti lähellä donepetsiilihoiton aloittamista tai annoksen suurentamista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Donepetsiilihydrokloridin kuolemaan johtava kerta-annos (mediaani) suun kautta on hiirillä arviolta 45 mg/kg ja rotilla 32 mg/kg eli noin 225 ja 160 kertaa suurempi annos kuin ihmiselle suositeltu 10 mg:n enimmäisvuorokausiannos. Eläimissä havaittiin annokseen liittyviä kolinergisen stimulaation oireita, kuten spontaanin liikkumisen vähenemistä, makailua, horjuvaa kävelyä, kyynelvuotoa, kloonisia kouristuksia, hengityksen lamaantumista, syljeneritystä, mustuaisten supistumista, lihasten nykimistä ja ihonpinnan lämpötilan madaltumista.

Koliiniesteraasin estäjien yliannostus voi aiheuttaa kolinergisen kriisin, jonka tunnusmerkkejä ovat voimakas pahoinvointi, oksentelu, syljeneritys, hikoilu, sydämen harvalyöntisyys, hypotensio, hengityslama, kollapsi ja kouristukset. Potilaalla saattaa ilmetä lisääntyvää lihasheikkoutta, joka voi johtaa kuolemaan hengitysilihaksiin kohdistuessaan.

Kuten yliannostustapauksissa yleensä, potilaalle on annettava yleistä peruselintoimintoja tukevaa hoitoa. Neperion-valmisteen yliannostuksen vastalääkkeeksi voidaan antaa tertiäarisii antikolinergejä, kuten atropiinia. Potilaalle suositellaan hoitovasteen mukaan atropiinisulfaattia laskimoon:

aloitusannos on 1,0–2,0 mg laskimoon, seuraavat annokset kliinisen vasteen mukaisesti. Verenpaineessa ja sydämensykkeessä on ilmoitettu epätyypillisiä vasteita, kun muita kolinomimeettejä on annettu samanaikaisesti kvaternääristen antikolinergien, kuten glykopyrrolaatin, kanssa. Ei tiedetä, voidaanko donepetsiilihydrokloridia ja/tai sen metaboliitteja poistaa dialyysin avulla (hemodialyysi, peritoneaalidialyysi tai hemofiltratio).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet; antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA02

Vaikutusmekanismi

Donepetsiilihydrokloridi estää spesifisesti ja palautuvasti asetyylikoliiniesteraasia, joka on aivojen pääasiallinen koliiniesteraasi. Donepetsiilihydrokloridi estää *in vitro* -tutkimuksissa tätä entsyymiä yli tuhat kertaa tehokkaammin kuin butyryylikoliiniesteraasia, joka on pääasiassa muualla kuin keskushermostossa esiintyvä entsyymi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Alzheimerin tautiin liittyvä dementia

Kun potilaille, joilla oli Alzheimerin tautiin liittyvä dementia, annettiin kliinisissä tutkimuksissa 5 mg/vrk:n tai 10 mg/vrk:n kerta-annos donepetsiilihydrokloridia, asetyylikoliiniesteraasin aktiivisuuden esto (mitattuna punasolujen pintakalvoilla) oli vakaassa tilassa 5 mg:n annoksella 63,6 % ja 10 mg:n annoksella 77,3 %. On osoitettu, että donepetsiilihydrokloridin aiheuttama asetyylikoliiniesteraasin esto punasoluissa korreloi muutoksiin ADAS-cog:ssa (kognition tiettyjen osa-alueiden herkkä arviointiasteikko). Donepetsiilihydrokloridin kykyä muuttaa taudin taustalla olevan neuropatologian kulkua ei ole tutkittu. Siten donepetsiilihydrokloridilla ei voida katsoa olevan mitään vaikutusta sairauden etenemiseen.

Donepetsiilihydrokloridin tehoa on tutkittu neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joista kaksi kesti kuusi kuukautta ja kaksi yhden vuoden.

Kuuden kuukauden kliinisessä tutkimuksessa analysoitiin donepetsiilin tehoa hoidon loppuvaiheessa kolmen kriteerin yhdistelmän avulla: ADAS-Cog (kognitiivisen suorituskyvyn mittari), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input - CIBIC+- (kokonaisvaltaisen toimintakyvyn mittari) sekä Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (yhteisöön, kotiin ja harrastuksiin liittyvän toimintakyvyn sekä itsestä huolehtimisen mittari).

Hoitoon vastanneiksi katsottiin potilaat, jotka täyttivät alla olevat kriteerit.

Vaste = ADAS-Cog-pisteytyksen koheneminen vähintään 4 pisteellä

Ei huononemista CIBIC+-asteikolla

Ei huononemista Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale -asteikolla.

	Vaste (%)
--	-----------

	Koko hoitoryhmä (intent-to-treat -populaatio) n=365	Arvioidut potilaat n=352
Lumelääkeryhmä	10 %	10 %
Donepetsiilihydrokloridi 5 mg/vrk -ryhmä	18 % *	18 % *
Donepetsiilihydrokloridi 10 mg/vrk -ryhmä	21 % *	22 % **

* p<0,05

** p<0,01

Donepetsiilihydrokloridi sai aikaan annoksesta riippuvaisen, tilastollisesti merkitsevän nousun niiden potilaiden prosentuaalisessa määrässä, joiden arvioitiin vastanneen hoitoon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Plasman enimmäispitoisuudet saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta suun kautta. Plasmapitoisuudet ja AUC -arvo suurenevät suhteessa annokseen. Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 70 tuntia, joten toistuvasti kerran vuorokaudessa annetut kerta-annokset tuottavat vähitellen vakaa tilan. Vakaa tila saavutetaan noin kolmessa viikossa hoidon aloittamisesta. Kun vakaa tila on saavutettu, plasman donepetsiilihydrokloridipitoisuus ja siihen liittyvä farmakodynaaminen aktiivisuus eivät juuri vaihtele päivän aikana.

Ruoka ei vaikuttanut donepetsiilihydrokloridin imeytymiseen.

Jakautuminen:

Donepetsiilihydrokloridi sitoutuu ihmisellä noin 95-prosenttisesti plasman proteiineihin. Aktiivisen metaboliitin, 6-O-desmetyylidonepetsiilin, sitoutumista plasman proteiineihin ei tunneta. Donepetsiilihydrokloridin jakautumista kehon eri kudoksiin ei ole vielä täydellisesti tutkittu. Massabalanssitutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille miehille annettiin 5 milligramman kerta-annos ¹⁴C-merkittyä donepetsiilihydrokloridia, noin 28 % merkkiaineesta jäi palautumatta elimistöä 240 tunnin kuluttua annostelusta. Tämä viittaa siihen, että donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit voivat jäädä elimistöön yli 10päiväksi.

Metabolia/eliminaatio:

Donepetsiilihydrokloridi erittyy sekä virtsaan sellaisenaan että metaboloituneena, sytokromi P450 -järjestelmän kautta, moniksi, osin tunnistamattomiksikin metaboliiteiksi. Kun ¹⁴C-merkittyä donepetsiilihydrokloridia annettiin 5 mg:n kerta-annos, plasmasta todettu radioaktiivinen aine - prosentteina annetusta annoksesta - sisälsi etupäässä muuttumatonta donepetsiilihydrokloridia (30 %), 6-O-desmetyylidonepetsiiliä (11 %, ainoa donepetsiilihydrokloridin kaltaisesti aktiivinen metaboliitti), donepetsiili-cis-N-oksidiä (9 %), 5-O-desmetyylidonepetsiiliä (7 %) ja 5-O-desmetyylidonepetsiilin glukuronidikonjugaattia (3 %). Noin 57 % koko radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta erittyi virtsaan (17 % muuttumattomana donepetsiilinä) ja 14,5 % ulosteeseen, mikä viittaa siihen, että lääkeaineen ensisijaisia eliminaatioreittejä ovat biotransformaatio ja erittyminen virtsaan. Donepetsiilihydrokloridin ja/tai sen metaboliittien enterohepaattisesta kierrosta ei ole näyttöä.

Plasman donepetsiilipitoisuudet pienenevät noin 70 tunnin puoliintumisajalla.

Sukupuolella, rodulla tai tupakointitottumuksella ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta donepetsiilihydrokloridin plasmapitoisuuksiin. Donepetsiilin farmakokinetiikkaa ei ole muodollisesti

tutkittu terveillä iäkkäillä tutkimushenkilöillä eikä Alzheimerin tautiin liittyvää tai verisuoniperäistä dementiaa sairastavilla potilailla. Keskimääräiset plasmapitoisuudet olivat kuitenkin potilailla samalla tasolla kuin nuorilla, terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä.

Vakaan tilan donepetsiilipitoisuudet olivat suurentuneet potilailla, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti; keskimääräinen AUC-arvo suureni 48 % ja keskimääräinen C_{max} -arvo 39 % (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laajat tutkimukset koe-eläimillä ovat osoittaneet, että tämä yhdiste ei aiheuta juuri muita kuin kolinergisen stimulaation kautta välittyviä farmakologisia vaikutuksia (ks. kohta 4.9).

Donepetsiili ei osoittautunut mutageeniseksi bakteeri- ja nisäkässoluilla tehdyissä mutaatiokokeissa. Joitakin kromosomikatkoksia synnyttäviä vaikutuksia havaittiin *in vitro* -tutkimuksissa soluille selvästi toksisilla pitoisuuksilla, jotka olivat yli 3 000-kertaisia plasman vakaan tilan pitoisuuksiin verrattuna. Kromosomikatkoksia synnyttäviä tai muita genotoksisia vaikutuksia ei havaittu hiiren *in vivo* -mikrotuma-analysissä. Donepetsiilin onkogeenisuudesta ei saatu mitään näyttöä rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa kummankaan eläinlajin osalta.

Donepetsiilihydrokloridi ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen. Se ei myöskään ollut teratogeeninen rotille tai kaniineille, mutta sillä oli lievää vaikutusta kuolleena syntyneiden poikasten määrään ja poikasten varhaisvaiheen eloonjäämiseen, kun sitä annettiin kantaville rotille 50 kertaa ihmisille tarkoitettua määrää suurempi annos (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Hydroksipropyyliseluloosa
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

Opadry White -väriaine:
Hypromelloosi 2910 (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Propyleeniglykoli
Talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC-PE-PVDC/alumiini-läpipainopakkaus

Pakkauskoot: 14, 28, 56, 84, 98 ja 112 kalvopäällysteistä tablettia (14 tabletin läpipainopakkauksissa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg tabl.: 24247

10 mg tabl.: 24248

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. syyskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.11.2019