

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Donepezil Accord 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Donepezil Accord 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää donepetsiilihydrokoridimonohydraattia vastaten 5 mg donepetsiilihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 98,00 mg

10 mg:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää donepetsiilihydrokoridimonohydraattia vastaten 10 mg donepetsiilihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 196,00 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

5 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, halkaisija noin 7,14 mm, viistoreunainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa kohokuvio "5" yhdellä puolella eikä mitään merkintää toisella puolella.

10 mg: Keltainen, pyöreä, halkaisija noin 8,73 mm, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa merkintä "10" yhdellä puolella eikä mitään merkintää toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Donepezil Accord -tabletit on tarkoitettu lievän ja keskivaikean Alzheimerin tautiin liittyvän dementian oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja iäkkäät

Hoito aloitetaan 5 mg:n vuorokausiannoksella (kerran vuorokaudessa). Donepezil Accord otetaan suun kautta illalla juuri ennen nukkumaan menoa. Hoitoa 5 mg:n vuorokausiannoksella on jatkettava vähintään yhden kuukauden ajan, ennen kuin kliininen hoitovaste on arvioitavissa ja donepetsiilihydrokloridin pitoisuuden vakaa tila on saavutettu. Kun Donepezil Accord -hoitoa on jatkettu yhden kuukauden ajan 5 mg:n vuorokausiannoksella, 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, tulisi olla kokemusta Alzheimerin tautiin liittyvän dementian diagnosoinnista ja hoidosta. Diagnoosi tulee tehdä yleisesti hyväksytyjen tautiluokitusten (kuten DSM IV, ICD-10) mukaan. Donepetsiilihoito tulee 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 tulee harkita, kun näyttöä hoidon vaikutuksesta ei enää ole. Yksilöllinen vaste donepetsiilille ei ole ennustettavissa.

Jos Donepezil Accord -hoito lopetetaan, myönteiset hoitovaikutukset häviävät asteittain.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

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

Pediatriset potilaat

Donepezil Accord -tabletteja ei suositella käytettäväksi lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, piperidiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Donepezil Accord -tablettien käyttöä vaikeassa dementiaassa, muun tyyppisessä dementiaassa tai muun tyyppisessä muistin heikkenemisessä (esim. ikään liittyvässä kognitiivisessa heikkenemisessä) ei ole tutkittu.

Anestesia

Koliiniesteraasin estäjänä Donepezil Accord todennäköisesti voimistaa suksinyylikoliini-tyypistä lihasrelaksaatiota anestesian aikana.

Sydän- ja verisuonisairaudet

Farmakologisen vaikutuksensa vuoksi koliiniesteraasin estäjillä voi olla vagotoninen vaikutus sydämen syketiheyteen (esim. sydämen harvalyöntisyys). Tämän vaikutuksen riski voi olla erityisen merkittävä potilaalle, jolla on sairas sinus -oireyhtymä tai jokin muu supraventrikulaarinen sydämen johtumishäiriö, kuten sinus-eteiskatkos tai eteis-kammiokatkos.

Pyörtymis- ja kouristuskohtauksia on raportoitu. Näitä potilaita tutkittaessa on otettava huomioon sydänkatkoksen tai pitkien sinustaukojen mahdollisuus.

Maha-suolikanavan sairaudet

Potilaita, joilla on suurentunut ulkusriski (esimerkiksi potilaat, joilla on ollut ulkus tai jotka saavat samanaikaisesti ei-steroidista tulehduskipulääkitystä), tulee seurata oireiden varalta. Kliinissä tutkimuksissa donepetsiililla ei kuitenkaan ole osoitettu sen paremmin peptisen ulkustaudin kuin mahasuolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuudenkaan lisääntymistä lumelääkkeeseen verrattuna.

Sukupuolielimet ja virtsatiet

Kolinomimeetit saattavat vaikeuttaa virtsarakon tyhjenemistä, vaikka tätä ei havaittukaan donepetsiilin kliinisissä tutkimuksissa.

Neurologiset tilat

Kouristuskohtaukset: Kolinomimeettien uskotaan voivan aiheuttaa yleistyneitä kouristuskohtauksia. Kouristusaktiivisuus voi olla kuitenkin myös Alzheimerin taudin ilmenemismuoto.

Kolinomimeetit voivat pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (MNS)

MNS on hengenvaarallinen tila, jolle on tunnusomaista kuumeilu, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston epävakaisuus, tajunnantason muutokset ja kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus. MNS:n on raportoitu esiintyvän hyvin harvinaisena donepetsiilin käytön yhteydessä, erityisesti potilailla, jotka käyttävät samaan aikaan psykoosilääkettä. Lisäoireina saattaa esiintyä myoglobinuriaa (rabdomyolyyysi) ja akuutti munuaisen vajaatoiminta. Jos potilaalle kehittyy MNS:aan liittyviä oireita tai selittämätön korkea kuume ilman kliinisesti osoitettua MNS:aa, lääkitys pitää lopettaa.

Keuhkosairaudet

Kolinomimeettien vaikutuksensa takia koliiniesteraasin estäjiä on määrättävä harkiten potilaille, joilla on anamneesissaan astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Donepezil Accord -valmisteen samanaikaista käyttöä muiden asetyylikoliiniesteraasin estäjien, kolinergisen järjestelmän agonistien tai antagonistien kanssa tulee välttää.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista ei ole olemassa tietoja.

Laktoosi-intoleranssi

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

Kuolleisuus vaskulaarista dementiaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa

Kolmessa kuuden kuukauden pituisessa kliinisessä tutkimuksessa on tutkittu henkilöitä, jotka täyttävät todennäköisen tai mahdollisen vaskulaarisen dementian (VaD) NINDS-AIREN-kriteerit. 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 käyttivät joko donepetsiilihydrokloridia tai lumelääkettä, näyttäisi johtuneen erilaisista verisuonin liittyvistä syistä, joita voidaan odottaa esiintyvän tällaisella iäkkäällä 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 taudin tutkimusten (n = 4 146) yhdistetyt tulokset yhdistettiin edelleen muiden dementiautkimusten, mukaan lukien vaskulaarista dementiaa koskeneiden tutkimusten (yhteensä n = 6 888) tulosten kanssa, kuolleisuus oli lumelääkeryhmissä lukumääräisesti suurempaa kuin donepetsiilihydrokloridiryhmissä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit eivät estä teofylliinin, varfariinin, simetidiinin tai digoksiinin metaboliaa ihmisillä. 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* -lääkeyhteisvaikutustutkimukset 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 tutkimushenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa ketokonatsoli suurensi keskimääräistä donepetsiilipitoisuutta noin 30 %. Ensyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini ja alkoholi, voivat pienentää donepetsiilipitoisuutta. Koska estävän ja 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 aiheuttaa synergististä aktiivisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja donepetsiilin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa ei ole osoitettu teratogeenista vaikutusta, sen sijaan niissä on osoitettu peri- ja postnataalista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Donezepil Accord -tabletteja ei pidä käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Donepetsiili erittyy rotan rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö donepetsiilihydrokloridi ihmisen rintamaitoon, eikä imettäville naisille ole tehty tutkimuksia. Siksi donepetsiilihoidon aikana ei 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. Lisäksi donepetsiili saattaa aiheuttaa väsymystä, heitehuimausta ja lihaskrampeja, pääasiassa lääkitystä aloitettaessa tai annosta suurennettaessa. Hoitavan lääkärin tulee arvioida säännöllisesti donepetsiilia käyttävien potilaiden kyky jatkaa autolla ajamista tai monimutkaisten laitteiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu yksittäistapauksia enemmän, on lueteltu alla elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheyksien määritelmät: 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), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| Elinjärjestelmäluokka | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen |
|---|------------------------|---|--|--|-------------------------------------|
| Infektiot | | Nuhakuume | | | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Ruokahaluttomuus | | | |
| Psyykkiset häiriöt | | Aistiharhat** Kiihtyneisyys** Aggressiivinen käytös** Epänormaalit unet ja painajaiset** | | | |
| Hermosto | | Pyörtyminen* Heitehuimaus Unettomuus | Kouristuskohtaus* | Ekstrapyramidaaliset oireet | Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä |
| Sydän | | | Sydämen harvavyöntisyys | Sinus-eteiskatkos Eteis-kammiokatkos | |
| Ruoansulatuselimistö | Ripuli Pahoinvointi | Oksentelu Mahavaivat | Maha-suolikanavan verenvuoto Maha- ja pohjukaissuolihaavat | | |
| Maksa ja sappi | | | | Maksan toimintahäiriö, myös maksatulehdus** * | |
| Iho ja ihonalainen kudokset | | Ihottuma Kutina | | | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Lihaskrampit | | | Rabdomyolyyysi***** |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Virtsan pidätyskyvyttömyys | | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Päänsärky | Väsymys Kipu | | | |
| Tutkimukset | | | Lihasperäisen kreatiini-kinaasipitoisuuden lievä suureneminen seerumissa | | |
| Vammat ja myrkytykset | | Tapaturma | | | |

*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, on harkittava donepetsiilihoidon keskeyttämistä.

**** Rabdomyolyyssia on ilmoitettu esiintyvän neuroleptioireyhtymästä riippumatta ja ajallisesti lähellä donepetsiilihoidon aloittamista tai annoksen suurentamista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon 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 väheneminen, makailu, horjuva kävely, kyynelvuoto, klooniset kouristukset, hengityksen lamaantuminen, syljeneritys, mioosi, faskikulaatio ja ihonpinnan lämpötilan madaltuminen.

Koliiniesteraasin estäjien yliannostus voi aiheuttaa kolinergisen kriisin, jonka merkkejä ovat voimakas pahoinvointi, oksentelu, lisääntynyt 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. Donepezil Accord -valmisteen yliannostuksessa vastalääkkeeksi voi antaa tertiäärisiä antikolinergejä, kuten atropiinia. Potilaalle suositellaan hoitovasteen mukaan atropiinisulfaattia laskimoon: aloitusannos on 1,0–2,0 mg laskimoon, seuraavat annokset kliinisen vasteen perusteella.

Muilla kolinomimeeteillä on havaittu atyyppisiä vasteita verenpaineen ja sydämen syketiheyden suhteen, kun niiden kanssa on annettu samanaikaisesti kvaternaarisia antikolinergejä, kuten glykopyrrolaattia. Ei tiedetä, ovatko donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit poistettavissa dialysoimalla (hemodialyysi, peritoneaalinen dialyysi tai hemofiltratio).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: dementialääkkeet; antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA02.

Donepetsiilihydrokloridi estää spesifisesti ja reversiibelisti asetyylikoliiniesteraasia, joka on vallitseva koliiniesteraasi aivoissa. Donepetsiilihydrokloridin teho tämän entsyymin estäjänä on *in vitro* yli 1000-kertainen verrattuna butyryylikoliiniesteraasiin, joka on pääasiassa muualla kuin keskushermostossa esiintyvä entsyymi.

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 % annoksen antamisen jälkeen mitattuna. On osoitettu, että donepetsiilihydrokloridin aiheuttama asetyylikoliiniesteraasin (AChE) 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 Alzheimerin tautiin liittyvän dementian hoidossa on tutkittu neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joista kaksi kesti kuusi kuukautta ja kaksi yhden vuoden.

Kuuden kuukauden kliinisessä tutkimuksessa analysoitiin tehoa donepetsiilihoidon lopussa kolmen kriteerin yhdistelmän avulla: ADAS-Cog (kognitiivisen suorituskyvyn mittari), the 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 seuraavat kriteerit.

Kriteerit = ADAS-Cog parani vähintään neljä pistettä
 CIBIC ei huonontunut
 Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale -
 pisteet eivät huonontuneet

| | Vaste (%) | |
|---|---|--|
| | Koko hoitoryhmä (intent-to-treat) n = 365 | Arvioitavissa olleet potilaat n = 352 |
| Lumeryhmä | 10 % | 10 % |
| Donepetsiilihydrokloridi 5 mg:n kalvopäällysteiset tabletit –ryhmä | 18 % * | 18 % * |
| Donepetsiilihydrokloridi 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit –ryhmä | 21 % * | 22 % ** |

* p<0,05

** p<0,01

Donepetsiili lisäsi annoksesta riippuvaisesti tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden prosentuaalista määrää, joiden arvioitiin vastanneen hoitoon.

5.2 Farmakokine tiikka

Imeytyminen

Enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 3–4 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta suun kautta. Pitoisuus plasmassa ja AUC-arvo suurenevät suhteessa annokseen. Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 70 tuntia, joten toistuvasti kerran vuorokaudessa annetut kerta-annokset tuottavat vähitellen vakaan tilan. Vakaan tilan saavutetaan noin kolmessa viikossa hoidon aloittamisesta. Vakaan tilan saavuttamisen jälkeen plasman donepetsiilihydrokloridipitoisuus ja siihen liittyvä farmakodynaaminen aktiivisuus eivät juuri vaihtele päivän kuluessa. 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 ihmisen eri kudoksiin ei ole vielä täydellisesti tutkittu. Massabalanssitutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille miehille annettiin 5 mg:n kerta-annos ¹⁴C-merkittyä donepetsiilihydrokloridia, noin 28 % merkkiaineesta jäi palautumatta elimistöistä 240 tunnin kuluttua annostelusta. Tämä viittaa siihen, että donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit voivat jäädä elimistöön yli 10 päiväksi.

Biotransformaatio/eliminaatio

Donepetsiilihydrokloridi sekä erittyy muuttumattomana virtsaan että metaboloituu sytokromi P450 -järjestelmän kautta useiksi eri metaboliiteiksi, joita kaikkia ei ole tunnistettu. Kun ¹⁴C-merkittyä donepetsiilihydrokloridia annettiin 5 mg:n kerta-annos, plasmasta todettu radioaktiivinen aine (prosentteina annetusta annoksesta) sisälsi pääasiassa muuttumatonta donepetsiilihydrokloridia (30 %), 6-O-desmetyylidonepetsiilia (11 %, ainoa metaboliitti, jolla on donepetsiilihydrokloridin kaltaista aktiivisuutta), donepetsiili-cis-N-oksidia (9 %), 5-O-desmetyylidonepetsiilia (7 %) ja 5-O-desmetyylidonepetsiilin glukuronidikonjugaattia (3 %). Noin 57 % koko radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta erittyi virtsaan (17 % muuttumattomana donepetsiilinä) ja 14,5 % ulosteisiin. Tämä viittaa siihen, että ensisijaisia eliminaatioreittejä ovat biotransformaatio ja erittyminen virtsaan. Donepetsiilihydrokloridin ja/tai minkään sen metaboliitin osalta ei ole näyttöä enterohepaattisesta uudelleenkierrosta.

Plasman donepetsiilipitoisuudet pienenevät noin 70 tunnin puoliintumisajalla. Sukupuoli, rotu ja tupakointitottumus eivät vaikuta kliinisesti merkittävästi plasman donepetsiilihydrokloridipitoisuuksiin. Donepetsiilin farmakokinetiikkaa ei ole muodollisesti tutkittu terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä eikä Alzheimer-potilailla tai verisuoniperäistä dementiaa sairastavilla. Keskimääräiset plasman donepetsiilipitoisuudet olivat kuitenkin potilailla samaa luokkaa 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, ettei tällä yhdisteellä juurikaan ole muita vaikutuksia kuin tavoitellut farmakologiset vaikutukset kolinergisena stimulaattorina (ks. kohta 4.9.). Donepetsiili ei ollut mutageeninen bakteeri- ja nisäkäsoluilla tehdyissä mutaatiokokeissa. Soluissa havaittiin joitakin klastogeenisiä vaikutuksia *in vitro* selkeästi toksisilla pitoisuuksilla, jotka olivat yli 3000-kertaisia plasman vakaan tilan pitoisuuksiin verrattuna. Hiiren *in vivo* -mikrotumamallissa ei havaittu klastogeenisiä tai muita genotoksisia vaikutuksia. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa ei saatu mitään näyttöä donepetsiilin onkogeenisuudesta.

Donepetsiilihydrokloridi ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä ollut teratogeeninen rotille tai kaniineille, mutta kun sitä annettiin kantaville rotille 50 kertaa enemmän kuin ihmisille tarkoitettu määrä, sillä oli lievä vaikutus kuolleena syntyneiden poikasten määrään ja poikasten varhaiseen eloonjääneisyyteen (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Mikrokiteinen selluloosa
Matalasubstituoitu hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

5 mg:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Talkki

10 mg:

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/Alu-läpipainopakkaus ja HDPE-purkki, jossa on polypropyleenikorkki ja tiivistetulppa.

Pakkauskoot:

PVC/Alu-läpipainopakkaus: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 ja 120 tablettia.

HDPE-purkki: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 29708
10 mg: 29709

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.12.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.11.2018