

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zauton 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Zauton 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää 5 mg tai 10 mg donepetsiilihydrokloridia (monohydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi Zauton 5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 57 mg laktoosia (monohydraattina).  
Yksi Zauton 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 114 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Zauton 5 mg kalvopäällysteinen tabletti on valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”DN5”.

Zauton 10 mg kalvopäällysteinen tabletti on keltainen, pyöreä, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen. Tabletin toiselle puolelle on painettu ”DN10”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset/iäkkäät potilaat:

Hoito aloitetaan 5 mg:n vuorokausiannoksella (kerran vuorokaudessa).

Zauton kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta illalla juuri ennen nukkumaanmenoa. 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, 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) perusteella. Donepetsiilihydrokloridihoidon saa aloittaa ainoastaan sellaisille potilaille, joilla on huoltaja/hoitaja, joka valvoo säännöllisesti potilaan lääkkeen ottoa. Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin siitä on potilaalle hoidollista hyötyä. Siksi donepetsiilihydrokloridin

kliininen hyöty on uudelleenarvioitava säännöllisesti. Hoidon lopettamista on harkittava, kun näyttöä hoidon vaikutuksesta ei enää ole. Yksilöllinen vaste donepetsiilille ei ole ennustettavissa.

Myönteiset hoitovaikutukset häviävät asteittain, jos Zauton -hoito lopetetaan.

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

#### Pediatriset potilaat:

Donepetsiilihydrokloridia ei suositella käytettäväksi lapsille ja nuorille.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Donepetsiilihydrokloridi on vasta-aiheinen, jos potilaan tiedetään olevan yliherkkä donepetsiilihydrokloridille, piperidiinjohdannaisille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Donepetsiilihydrokloridin käyttöä vaikeassa Alzheimerin tautiin liittyvässä dementiaassa, muuntyyppisessä dementiaassa tai muuntyyppisessä muistin heikkenemisessä (esim. ikään liittyvässä kognitiivisessa heikkenemisessä) ei ole tutkittu.

#### Anestesia:

Koliiniesteraasin estäjänä donepetsiilihydrokloridi todennäköisesti voimistaa suksinyylikoliini-tyyppistä lihasrelaksaatiota anestesian aikana.

#### Sydän- ja verisuonisairaudet:

Farmakologisen vaikutuksensa vuoksi koliiniesteraasin estäjillä voi olla vagotoninen vaikutus sydämen syketeheyteen (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 huomioitava sydänkatkoksen tai pitkien sinustaukojen mahdollisuus.

Markkinoille tulon jälkeen on saatu ilmoituksia QTc-ajan pitenemisestä ja kääntyvien kärkien takykardiasta (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on tai joiden suvussa on esiintynyt QTc-ajan pitenemistä, potilailla, joita on hoidettu QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä tai potilailla, joilla on aiempi sydänsairaus (esim. kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia) tai elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemia, hypomagnesemia). Kliininen seuranta (EKG) saattaa olla tarpeen.

#### Ruoansulatuskanavan sairaudet:

Potilaita, joilla on suurentunut ulkusriski (esimerkiksi potilaat, joilla on ollut ulkus tai jotka samanaikaisesti käyttävät tulehduskipulääkitystä (NSAID)), on seurattava mahdollisten oireiden varalta. Kliinisissä tutkimuksissa donepetsiilihydrokloridilla ei ole osoitettu sen paremmin ulkustaudin kuin mahasuolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuudenkaan lisääntymistä lumelääkkeeseen verrattuna.

### Sukupuolielimet ja virtsatiet:

Kolinomimeetit saattavat vaikeuttaa virtsarakon tyhjentymistä, vaikka tätä ei havaittukaan donepetsiilihydrokloridilla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa.

### Neurologiset tilat:

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

Kolinomimeetit voivat pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita.

Pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää (MNS) on raportoitu donepetsiilin käytön yhteydessä, erityisesti potilailla, jotka käyttävät samaan aikaan psykoosilääkkeitä. MNS on hengenvaarallinen tila, jolle on tunnusomaista kuumeilu, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston epävakaus, tajunnan tason muutokset ja kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus. Lisäoireina saattaa esiintyä myoglobinuriaa (rabdomyolyyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalle kehittyy MNS:aan liittyviä oireita tai selittämätön korkea kuume ilman kliinisesti osoitettua MNS:aa, lääkitys pitää lopettaa.

### Keuhkosairaudet:

Kolinomimeettisen vaikutuksensa takia kolinieстераasin estäjiä on määrättävä harkiten potilaille, joiden anamneesissa on astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Donepetsiilihydrokloridin samanaikaista käyttöä muiden asetyylikolinieстераasin estäjien, agonistien tai kolinergisen järjestelmän antagonistien kanssa on vältettävä.

### Vaikea maksan vajaatoiminta:

Saatavilla ei ole tietoja potilaista, joiden 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 (VaD:n) NINDS-AIREN-kriteerit. NINDS-AIREN-kriteereillä pyritään tunnistamaan ne potilaat, joilla dementia näyttäisi johtuvan yksinomaan verisuoniperäisistä syistä ja sulkemaan pois Alzheimerin tautia sairastavat potilaat. Ensimmäisessä tutkimuksessa potilaiden 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 yhteenlaskettu kuolleisuus oli donepetsiilihydrokloridiryhmässä (1,7 %) lukumääräisesti suurempi kuin lumelääkeryhmässä (1,1 %). Ero kuolleisuudessa ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. Suurin 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. Analyysissä, 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 (mukaan lukien vaskulaarista dementiaa koskeneet tutkimukset) (yhteensä n = 6 888) tulosten kanssa, kuolleisuus oli lumelääkeryhmissä lukumääräisesti suurempaa kuin donepetsiilihydrokloridiryhmissä.

### Laktoosi-intoleranssi:

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

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Donepetsiilihydrokloridi 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:n isoentsyymit 3A4 ja vähäisemmässä määrin 2D6 osallistuvat donepetsiilihydrokloridin metaboliaan. *In vitro* lääkeyhteisvaikutustutkimukset osoittavat, että ketokonatsoli (CYP3A4:n estäjä) ja kinidiini (CYP2D6:n estäjä) estävät donepetsiilihydrokloridin metaboliaa. Siksi nämä ja muut CYP3A4:n estäjät, kuten itrakonatsoli ja erytromysiini, sekä CYP2D6:n estäjät, kuten fluoksetiini, saattavat estää donepetsiilihydrokloridin metaboliaa. Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa ketokonatsoli suurensi keskimääräistä donepetsiilihydrokloridipitoisuutta noin 30 %.

Ensyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini ja alkoholi, voivat pienentää donepetsiilihydrokloridin pitoisuuksia. Koska estävän tai indusoivan vaikutuksen voimakkuutta ei tunneta, tällaisten lääkeyhdistelmien käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Donepetsiilihydrokloridi saattaa vaikuttaa antikolinergistä aktiivisuutta omaaviin lääkkeisiin. Samanaikainen hoito suksinyylikoliniin, muiden hermo-lihasliitosta salpaavien aineiden, kolinergeisten agonistien tai sydämen johtumiseen vaikuttavien beetasalpaajien kanssa saattaa aiheuttaa synergististä aktiivisuutta.

Donepetsiilin käytön yhteydessä on ilmoitettu tapauksia QTc-ajan pitenemisestä ja kääntyvien kärkien takykardiasta. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä donepetsiiliä yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa. Kliininen seuranta (EKG) voi olla tarpeen. Esimerkkejä lääkevalmisteista:

- luokan IA rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni, sotaloli)
- tietyt masennuslääkkeet (kuten sitalopraami, essitalopraami, amitriptyliini)
- muut psykoosilääkkeet (kuten fenotiatsiinijohdannaiset, sertindoli, pimotsidi, tsiprasidoni)
- tietyt antibiootit (kuten klaritromysiini, erytromysiini, levofloksasiini, moksifloksasiini)

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus:

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja donepetsiilihydrokloridin 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.

Donepetsiilihydrokloridia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

##### Imetys:

Donepetsiilihydrokloridi erittyy rotan rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö donepetsiilihydrokloridi ihmisen

rintamaitoon, eikä imettäville naisille ole tehty tutkimuksia. Siksi donepetsiilihydrokloridia käyttävät naiset eivät saa imettää.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Donepetsiilihydrokloridilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Dementia saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Lisäksi donepetsiilihydrokloridi saattaa aiheuttaa väsymystä, huimausta ja lihaskrampeja, pääasiassa lääkitystä aloitettaessa tai annosta suurennettaessa. Hoitavan lääkärin on rutiininomaisesti arvioitava donepetsiilihydrokloridia käyttävien potilaiden kyky jatkaa autolla ajoa tai monimutkaisten laitteiden käyttöä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu yksittäistapauksia enemmän, on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheyksien määritelmät: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Hyvin yleiset</i>	<i>Yleiset</i>	<i>Melko harvinaiset</i>	<i>Harvinaiset</i>	<i>Hyvin harvinaiset</i>	<i>Tuntematon</i>
<i>Infektiot</i>		tavallinen nuhakuume				
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>		ruokahaluttomuus				
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		aistiharhat**, kiihtyneisyys**, aggressiivinen käytös**, epänormaalit unet ja painajaiset**				
<i>Hermosto</i>		pyörtyminen*, huimaus, unettomuus	kouristuskohtaus*	ekstrapyramidaaliset oireet	pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymä	
<i>Sydän</i>			sydämen harvallyöntisyys	sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos		polymorfinen kammiotakykardia, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia; pidentynyt QT-aika EKG:ssä

<i>Ruoansulatus-elimistö</i>	ripuli, pahoinvointi	oksentelu, vatsavaivat	ruoansulatuskanavan verenvuoto, maha- ja pohjukaissuolihaavaumat, syljen liikaeritys			
<i>Maksa ja sappi</i>				maksan toimintahäiriö, myös maksatulehdus***		
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		ihottuma, kutina				
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		lihaskrampit			rabdomyolyysi****	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		virtsanpidätyskyvyttömyys				
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	päänsärky	väsytys, kipu				
<i>Tutkimukset</i>			lihasperäisen kreatiini-kinäasi-pitoisuuden lievä suureneminen seerumissa			
<i>Vammat ja myrkytykset</i>		onnettomuudet, myös kaatumiset				

\* 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 donepetsiilihydrokloridihoidon keskeyttämistä.

\*\*\*\*Rabdomyolyysia on ilmoitettu esiintyvän riippumatta neuroleptioireyhtymästä ja ajallisesti lähellä donepetsiilihoidon 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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 ihon pinnan lämpötilan madaltuminen.

Koliiniesteraasin estäjien yliannostus voi aiheuttaa kolinergisen kriisin, jonka merkkejä 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 yleensäkin, potilaalle on annettava yleistä peruselintoimintoja tukevaa hoitoa. Donepetsiilin yliannostuksessa vastalääkkeeksi voi antaa tertiärisiä 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 kvaternäärisiä antikolinergejä, kuten glykopyrrolaattia. Ei tiedetä, ovatko donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit poistettavissa dialyysin avulla (hemodialyysi, peritoneaaldialyysi tai hemofiltratio).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Dementialääkkeet, antikoliiniesteraasit. ATC-koodi: N06DA02

Donepetsiilihydrokloridi estää spesifisesti ja reversiibelisti asetyylikoliiniesteraasia, joka on vallitseva koliiniesterasi aivoissa. Donepetsiilihydrokloridin teho tämän entsyymien 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 tai 10 mg/vrk kerta-annos donepetsiilihydrokloridia, asetyylikoliiniesteraasin aktiivisuuden esto (mitattuna punasolujen pintakalvoilta) 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.

Kuusi kuukautta kestäneessä 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 Activity 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:

Vaste = ADAS-Cogin koheneminen vähintään 4 pisteellä  
CIBIC ei huonontunut  
Activity of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale -pisteet eivät huonontuneet

	<i>Vaste (%)</i>	
	Intent-to-treat-populaatio (eli koko hoitoryhmä) n = 365	Arvioitavissa olevat potilaat n = 352
<i>Lumelääkeryhmä</i>	10 %	10 %
<i>donepetsiilihydrokloridi</i> <i>5 mg/vrk -ryhmä</i>	18 %*	18 %*
<i>donepetsiilihydrokloridi</i> <i>10 mg/vrk -ryhmä</i>	21 %*	22 %**

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen:

Enimmäispitoisuus 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. Vakaa tila 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. Massatasapainotutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille miehille annettiin 5 mg:n kerta-annos <sup>14</sup>C-merkittyä donepetsiilihydrokloridia, noin 28 % merkkiaineesta jäi palautumatta elimistöä 240 tunnin kuluttua annostelusta. Tämä viittaa siihen, että donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit voisivat jäädä elimistöön yli 10 vuorokaudeksi.

### Metaboliala/erittyminen:

Donepetsiilihydrokloridi sekä erittyy muuttumattomana virtsaan että metaboloituu sytokromi P450-järjestelmän kautta useiksi eri metaboliiteiksi, joita kaikkia ei ole tunnistettu. Kun <sup>14</sup>C-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 leimatusta lääkeaineannoksesta 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 metaboliittien osalta ei ole näyttöä enterohepaattisesta uudelleenkierrosta.

Plasman donepetsiilihydrokloridipitoisuudet pienenevät noin 70 tunnin puoliintumisajalla.

Sukupuoli, rotu ja tupakointitottumus eivät vaikuta kliinisesti merkittävästi plasman donepetsiilihydrokloridipitoisuuksiin. Donepetsiilihydrokloridin 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 donepetsiilihydrokloridipitoisuudet 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 lääkeaineella juurikaan ole muita vaikutuksia kuin tavoitellut farmakologiset vaikutukset kolinergisena stimulaattorina (ks. kohta 4.9.).

Donepetsiilihydrokloridi ei ollut mutageeninen bakteeri- ja nisäkässoluilla 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 donepetsiilihydrokloridin 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 eloonjäämiseen (ks. kohta 4.6.).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin:

Maissitärkkelys,  
laktoosimonohydraatti,  
mikrokiteinen selluloosa,  
natriumitärkkelysglykolaatti, tyyppi A,  
vedetön kolloidinen piidioksidi,  
magnesiumstearaatti.

#### Kalvopäällyste:

#### *Zauton 5 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Valkoinen Opadry II OY-L-28900, joka koostuu seuraavista ainesosista:  
laktoosimonohydraatti,  
hypromelloosi 15cp,  
titaanidioksidi (E 171),  
makrogoli 4000.

#### *Zauton 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Keltainen Opadry II 31F32561, joka koostuu seuraavista ainesosista:

laktoosimonohydraatti,  
hypromelloosi 15cp,  
titaanidioksidi (E 171),  
makrogoli 4000,  
keltainen rautaoksidi (E 172).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

OPA 25 µm/Al 45 µm/PVC 60 µm- // Al-läpipainopakkaukset.

*Pakkauskoot:* 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 120 tablettia.

*Kalenteripakkaus:* 7, 28, 56, 84 ja 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

SanoSwiss UAB  
Lvovo 25-701  
LT-09320 Vilna  
Liettua

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg: 30112

10 mg: 30113

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. maaliskuuta 2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.9.2021