

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Donepezil Navamedic 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Donepezil Navamedic 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Donepezil Navamedic 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg donepetsiilihydrokloridia vastaten 4,56 mg donepetsiiliä.
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 76,24 mg laktoosia.

Donepezil Navamedic 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg donepetsiilihydrokloridia vastaten 9,12 mg donepetsiiliä.
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 152,48 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Donepezil Navamedic 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 7,0 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu "5" ja sen toisella puolella on jakouurre.

Donepezil Navamedic 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Persikanvärinen, pyöreä kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija on 8,6 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu "10" ja sen toisella puolella on jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Donepezil Navamedic on tarkoitettu lievän tai keskivaikean Alzheimerin taudin oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset/vanhukset

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 donepetsiilihydrokloridin pitoisuuden vakaa tila on saavutettu. Kun Donepezil Navamedic -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 on tehtävä yleisesti hyväksytyjen tautiluokitusten (kuten DSM IV, ICD-10) mukaan. Donepetsiilihoito tulee aloittaa vain potilaalle, jolla on omaishoitaja, 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 Donepezil Navamedic -hoito lopetetaan, myönteiset hoitovaikutukset häviävät asteittain.

Heikentynyt munuaisten ja maksan toiminta:

Edellä mainittu annostusohjelma sopii myös potilaille, joilla 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 Navamedic -valmistetta ei suositella käytettäväksi lapsille.

Antotapa

Donepezil Navamedic otetaan suun kautta illalla juuri ennen nukkumaanmenoa

4.3 Vasta-aiheet

Donepezil Navamedic on vasta-aiheinen potilaille, joilla tiedetään olevan yliherkkyys donepetsiilihydrokloridille, piperidiini johdannaisille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Donepezil Navamedic -valmisteen käyttöä vaikeassa Alzheimerin taudissa, muuntotyypisessä dementiassa tai muuntotyypisessä muistin heikkenemisessä (esim. ikään liittyvässä kognitiivisessa heikkenemisessä) ei ole tutkittu.

Anestesia: Kolinesteraasin estäjänä Donepezil Navamedic todennäköisesti voimistaa suksinylikoliini-tyypistä lihasrelaksaatiota anestesian aikana.

Sydän- ja verisuoni sairaudet: Farmakologisen vaikutuksensa vuoksi kolinesteraasin estäjillä voi olla vagotoninen vaikutus sydämen syketiheyteen (esim. sydämen harvallyöntisyys). Tämän vaikutuksen riski voi olla erityisen merkittävä potilaille, joilla on sairaus sinus -oireyhtymä tai jokin muu supraventrikulaarinen sydämen johtumishäiriö, kuten

sinus-eteiskatko tai eteiskammio-katkos.

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

Maha-suolikanavan sairaudet: Potilaita, joilla on suurentunut ulkuriski (esimerkiksi potilaat, joilla on ollut ulkus tai jotka saavat samanaikaisesti ei-steroidista tulehduskipulääkitystä), on seurattava oireiden varalta. Kliinisissä tutkimuksissa donepetsiilihydrokloridilla ei kuitenkaan ole osoitettu sen paremmin peptisen ulkustaudin kuin maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuudenkaan lisääntymistä lumelääkkeeseen verrattuna.

Sukupuolielimet ja virtsatie: Kolinomimeetit saattavat vaikeuttaa virtsarakon tyhjenemistä, vaikka tätä ei havaittukaan Donepezil Navamedic –valmisteen 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.

Maligni neuroleptisyndrooma (MNS): Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä 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 myoglobiuriaa (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 koliniergisten estäjien määrättävä harkiten potilaille, joilla on anamneesissaan astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

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

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. *Vaikeasti heikentynyt maksan toiminta:* Saatavilla ei ole tietoja potilaista, joiden maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti.

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 suurempi kuin lumelääkeryhmässä (1,1 %). Ero kuolleisuudessa ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä. Suuri osa kuolemista potilailla, jotka käyttivät 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 = 4146) yhdistetyt tulokset yhdistettiin edelleen muiden dementiautkimusten (mukaan lukien vaskulaarista dementiaa koskeneiden tutkimusten) (yhteensä n = 6888) 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 donepetsiilin keskimääräistä pitoisuutta noin 30 %. Entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini ja alkoholi voivat pienentää donepetsiilin pitoisuuksia. Koska estävän ja indusoivan vaikutuksen voimakkuutta ei tiedetä, tällaisten lääkeyhdistelmien käytössä on noudatettava varovaisuutta. Donepetsiilihydrokloridi saattaa vaikuttaa antikolinergisesti aktiivisiin lääkkeisiin. Samanaikainen hoito suksinylikoliinin, muiden hermo-lihasliitosta salpaavien aineiden, kolinergisten agonistien tai sydämen johtumiseen vaikuttavien beetasalpaajien kanssa saattaa aiheuttaa synergististä aktiivisuutta.

4.6 Fertiliiteetti, 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 perin ja postnataalista toksisuutta (ks. kohta 5.3, Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Donepezil Navamedic -valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Donepetsiili erittyy rotan rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö donepetsiili ihmisen rintamaitoon, eikä imettäville naisille ole tehty tutkimuksia. Siksi donepetsiilihoidon aikana ei saa imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Donepetsiillillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Dementia saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Lisäksi donepetsiili saattaa aiheuttaa väsymystä, heitehuimausta ja lihaskramppeja, pääasiassa lääkitystä aloitettaessa tai annosta suurennettaessa. Hoitavan lääkärin tulee rutiininomaisesti arvioida donepetsiiliä käyttävien potilaiden kyky jatkaa auton 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 seuraavassa 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).

Elinjärjestelmä	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 ($< 1/10\ 000$)
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 harvalyöntisyys	Sinus-eteiskatkos Eteis-kammiokatkos	
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli Pahoinvointi	Oksentelu, mahavaivat	Maha-suolikanavan verenvuoto Maha- ja pohjukaissuolihaavat		
Maksa ja sappi				Maksan toimintahäiriö, myös maksatulehdus***	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskrampit			Rabdomyolyyysi* ***

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsanpidätys- kyvyttömyys			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Päänsärky	Väsytys Kipu			
Tutkimukset			Lihasperäisen kreatiini- kinaasipitois- uuden 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 ja painajaiset, kiihtyneisyys ja aggressiivinen käytös ovat hävinneet, kun annosta on pienennetty tai hoito lopetettu

***Jos potilaalla on selittämättömiä maksan toimintahäiriöitä, on harkittava Donepezil Navamedic -hoidon keskeyttämistä.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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

PB 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 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 lasku.

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 hengitysilihaksiin kohdistuessaan voi johtaa kuolemaan.

Kuten yliannostustapauksissa yleensä, potilaalle on annettava yleistä peruselintoimintoja

tukevaa hoitoa. Donepezil Navamedic -valmisteen yliannostuksessa vastalääkkeeksi voi antaa tertiäärisiä antikolinergejä, kuten atropiinia Potilaille suositellaan hoitovasteen mukaan atropiinisulfaattia laskimoon: aloitusannos on 1,0–2,0 mg laskimoon, seuraavat annokset kliinisen vasteen perusteella. Muilla kolinomimeeteillä on havaittu epätyypillisiä 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 dialysoimalla (hemodialyysi, peritoneaalidialyysi tai hemofiltratio).

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Donepetsiilihydrokloridi estää spesifisesti ja reversiibelisti asetyylikoliiniesteraasia, joka on vallitseva koliiniesteraasi 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:n tai 10 mg/vrk:n kerta-annos donepetsiilia, 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 donepetsiilillä ei voida katsoa olevan mitään vaikutusta sairauden etenemiseen.

Donepetsiilin 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 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.

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 (intention-to-treat)	Arvioitavissa olleet potilaat

	n = 365	n = 352
Lumeryhmä	10 %	10 %
Donepetsiili-ryhmä	18 %*	18 %*
Donepetsiili-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 Farmakokinetiikka

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. 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. Massabalanssitutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille miehille annettiin 5 mg kerta annos ¹⁴C-merkittyä donepetsiilihydrokloridia, noin 28 % merkkiaineesta jäi palautumatta elimistöstä 240 tunnin kuluttua annostelusta. Tämä viittaa siihen, että donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit voivat jäädä elimistön yli 10 päiväksi.

Biotransformaatio/Eliminaatio

Donepetsiilihydrokloridi sekä erittyy muuttumattomana virtsaan että metaboloituu sytokromi P450-järjestelmän kautta useiksi eri metaboliiteiksi, joista kaikkia ei ole tunnistettu. Kun ¹⁴C-merkittyä donepetsiilihydrokloridia annettiin 5 mg kerta-annos, plasmasta todettu radioaktiivinen aine (prosentteina annetusta annoksesta) sisälsi pääasiassa muuttumatonta donepetsiilihydrokloridia (30 %), 6-Odesmetyylidonepetsiilia (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 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 yhdisteellä juurikaan ole muita vaikutuksia kuin tavoitellut farmakologiset vaikutukset kolinergisena stimulaattorina (ks. kohta 4.9.). Donepetsiili 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 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:

Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

Lisäksi kalvopäällysteisissä 10 mg tableteissa:

Rautaoksidi keltainen (E172)
Rautaoksidi punainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

5 vuotta

HDPE-pullo:

Kesto aika pullon avaamisen jälkeen: 90 päivää

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Valmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Valkoiset HDPE-pullot, joissa on lapsiturvallinen PP-sulkija (CFR16) ja induktiitiiviste ja jotka sisältävät 28, 30, 56, 98 (2 x 49) tai 100 (2 x 50) kalvopäällysteistä tablettia.

PVC/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 7, 14, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia

OPA/alumiini/PVC/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 7, 14, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset ohjeet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Navamedic ASA
Fornebuveien 42-44
1366 Lysaker
Norja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 29436
10 mg: 29437

9. UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.03.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.12.2017