

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Donepezil Krka 5 mg tabletti, suussa hajoava
Donepezil Krka 10 mg tabletti, suussa hajoava

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Donepezil Krka 5 mg: Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 5,22 mg donepetsiilihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 5 mg donepetsiilihydrokloridia, joka vastaa 4,56 mg donepetsiiliä.

Donepezil Krka 10 mg: Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 10,43 mg donepetsiilihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 10 mg donepetsiilihydrokloridia, joka vastaa 9,12 mg donepetsiiliä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

	aspartaami (E951)	glukoosi	sakkarosi	sorbitoli (E420)
Donepezil Krka 5 mg	0,75 mg	0,30 mg	0,25 mg	0,02 mg
Donepezil Krka 10 mg	1,50 mg	0,60 mg	0,50 mg	0,04 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava.

5 mg tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, viistoreunaisia suussa hajoavia tabletteja, joiden halkaisija on noin 5,5 mm.

10 mg tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, viistoreunaisia suussa hajoavia tabletteja, joiden halkaisija on noin 7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Donepezil Krka on tarkoitettu lievän ja keskivaikean Alzheimerin tautiin liittyvän demencian oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset/iäkkäät

Hoito aloitetaan 5 mg/vrk (kerta-annoksena). Hoitoa 5 mg/vrk tulee jatkaa ainakin kuukauden ajan ennen kuin kliininen hoitovaste on arvioitavissa ja donepetsiilihydrokloridin pitoisuuden vakaa tila on saavutettu. Kun donepetsiilihoitoa on jatkettu kuukauden ajan annoksella 5 mg/vrk, annosta voidaan kliinisen arvioinnin perusteella suurentaa 10 mg:aan/vrk (kerta-annoksena). Suurin suositeltu vuorokausiannos on 10 mg. Kliinisiä tutkimuksia tätä suuremmilla vuorokausiannoksilla ei ole tehty.

Lääkärillä, joka aloittaa hoidon ja valvoo sitä, tulisi olla kokemusta Alzheimerin tautiin liittyvän demencian diagnosoinnista ja hoidosta. Diagnoosi tulee tehdä hyväksytyjen tautiluokitusten (kuten DSM IV, ICD-10) perusteella. Donepetsiilihoito tulee aloittaa vain potilaille, joilla on huoltaja/hoitaja,

joka säännöllisesti valvoo potilaan lääkkeen ottamista. Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kuin siitä on potilaalle hoidollista hyötyä. Sen vuoksi donepetsiilin kliininen hyöty tulee uudelleenarvioida säännöllisesti. Hoidon lopettamista tulee harkita siinä vaiheessa, kun näyttöä hoidon vaikutuksesta ei enää ole. Yksilöllistä hoitovastetta donepetsiilille ei voida ennustaa.

Jos hoito lopetetaan, myönteiset hoitovaikutukset häviävät asteittain.

Heikentynyt munuaisten ja maksan toiminta

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

Koska lääkeaineelle altistuminen 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 tietoja potilaista, joilla maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti.

Pediatriset potilaat

Donepezil Krka -valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Antotapa

Donepezil Krka otetaan suun kautta illalla juuri ennen nukkumaan menoa. Tabletti asetetaan kielelle ja sen annetaan hajota ennen nielemistä joko kanssa tai ilman vettä potilaan oman mieltymyksen mukaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, piperidiini johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Donepetsiilin käyttöä vaikeassa Alzheimerin dementiassa, muussa dementiassa tai muun tyyppisissä muistihäiriöissä (esim. ikään liittyvä kognitiivinen rappeutuminen) ei ole tutkittu.

Anestesia:

Koliiniesteraasin estäjänä donepetsiili todennäköisesti voimistaa suksinylikoliinittyyppistä lihasrelaksaatiota anestesian aikana.

Sydän-verisuonisairaudet:

Farmakologisen vaikutuksensa vuoksi koliiniesteraasin estäjillä Donepezil Krka -valmisteella saattaa olla vagotonisia vaikutuksia sydämen syketiheyteen (esim. sydämen harvalyöntisyys). Tämän vaikutuksen riski voi olla erityisen merkittävä potilaille, joilla on sairas sinus -oireyhtymä tai jokin muu supraventrikulaarinen sydämen johtumishäiriö, kuten sinus-eteiskatkos 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 lisääntynyt ulkusriski (esimerkiksi potilaat, joilla on ollut ulkustauti tai jotka saavat samanaikaisesti ei-steroidista tulehduskipulääkitystä (NSAID) tulee seurata oireiden varalta. Donepetsiilillä tehdyt kliiniset tutkimukset eivät kuitenkaan ole osoittaneet peptisen ulkustaudin tai maha-suolikanavan verenvuodon ilmaantuvuuden lisääntymistä lumelääkkeeseen verrattuna.

Sukuelimet 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 myös Alzheimerin taudin ilmenemismuoto.

Kolinomimeetit voivat kuitenkin pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä:

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

Keuhkosairaudet:

Kolinomimeettisten vaikutustensa takia koliniergisten estäjiä tulee määrätä harkiten potilaille, joilla on anamneesissaan astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

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

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 tutkittiin henkilöitä, jotka täyttivät 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 tautia sairastavat potilaat. 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 yhteenlaskettu 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 verisuoniin liittyvistä syistä, joita voitiin odottaa tällaisella ikääntyvällä väestöllä, jolla oli 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 dementiatutkimusten mukaan lukien vaskulaarista dementiaa koskeneiden tutkimusten (yhteensä n = 6888) tulosten kanssa, kuolleisuus oli lumelääkeryhmissä lukumääräisesti suurempaa kuin donepetsiilihydrokloridiryhmissä.

Donepezil Krka sisältää:

Aspartaami (E951):

Sisältää fenyylialaniinilähteen. Saattaa olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria.

Glukoosi (dekstroosi):

Potilaiden, joilla on harvinaisen perinnöllinen glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Sakkaroosi:

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, sakkaraasi-isomaltaasin puute, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Sorbitoli (E420):

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit eivät estä teofylliinin, varfariinin, simetidiinin tai digoksiinin metaboliaa ihmisillä. Samanaikainen digoksiini- tai simetidiinilääkitys ei vaikuta donepetsiilihydrokloridin metaboliaan. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet sytokromi P450-isoentsyymit, 3A4 ja vähemmässä 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 %. Entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini ja alkoholi voivat pienentää donepetsiilipitoisuuksia. 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. 5.3).

Donepetsiiliä 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.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole saatu viitteitä hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista (ks. kohta 5.3) Tietoa vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei kuitenkaan ole saatavilla.

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 kun annosta suurennetaan. Hoitavan lääkärin tulee rutiininomaisesti arvioida donepetsiiliä käyttävien potilaiden kyky jatkaa auton ajamista tai monimutkaisten laitteiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset, joita on raportoitu enemmän kuin yksittäisinä tapauksina, on lueteltu alla olevassa taulukossa elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan luokiteltuina. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($> 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($> 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Infektiot		Nuhakuume			
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		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-kammio - katkos	
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli Pahoinvointi	Oksentelu Mahavaivat	Maha-suolikanavan verenvuoto Maha- ja pohjukaissuolihaavat, syljen liikaeritys		
Maksa ja sappi				Maksan toimintahäiriö, myös maksatulehdus***	
Iho ja ihonalainen kudokset		Ihottuma Kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskrampit			Rabdomyolyyssi* ***
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsanpidätyskyvyttömyys			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Päänsärky	Väsymys Kipu			
Tutkimukset			Lihasperäisen kreatiinikinaasipitoisuuden lievä suureneminen seerumissa		
Vammat ja myrkytykset		Tapaturma			

* Tutkittaessa potilaita pyörtyamisen tai kouristuskohtauksen vuoksi sydänkatkosen tai pitkien sinustaukojen mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

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

***Jos potilaalla todetaan selittämättömiä maksan toimintahäiriöitä, donepetsiilihoidon keskeyttämistä

on harkittava.

****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-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

Oireet

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.

Koliinesteraasin 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.

Hoito

Kuten yliannostustapauksissa yleensä, potilaalle on annettava yleistä peruselintoimintoja tukevaa hoitoa. Donepezil Krka -valmisteen 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 dialysoimalla (hemodialyysi, peritoneaalinen dialyysi tai hemofiltratio).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: dementiaaläkkeet, antikoliinesteraasit, ATC-koodi: N06DA02

Vaikutusmekanismi

Donepetsiilihydrokloridi estää spesifisesti ja reversiibelisti asetyylikoliinesteraasia, joka on vallitseva koliinesteraasi aivoissa. Donepetsiilihydrokloridin teho tämän entsyymin estäjänä on *in vitro* yli 1 000-kertainen verrattuna butyryylikoliinesteraasiin, 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 tai 10 mg/vrk donepetsiiliä kerta-annoksena, 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 Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (yhteisöön, kotiin ja harrastuksiin liittyvän toimintakyvyn sekä itsestä huolehtimisen mittari).

Hoitovasteen saaneiksi katsottiin ne potilaat, jotka täyttivät seuraavat kriteerit:

Vaste = 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) n = 365	Arvioidut potilaat n = 352
Lumeryhmä	10 %	10 %
Donepetsiili 5 mg -ryhmä	18 % *	18 % *
Donepetsiili 10 mg -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 Farmakokineetiikka

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 noin 95 %:sti 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 donepetsiilihydrokloridia, noin 28

%:ia merkkiaineesta jäi palautumatta elimistöstä 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-desmetyylidonepetsiiliä (11 %, ainoa metaboliitti, jolla on donepetsiilihydrokloridin kaltaista aktiivisuutta), donepetsiili-cis-N-oksidia (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 % 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.

Muut erityisryhmät

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.

Maksan vajaatoiminta

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 tällä yhdisteellä ei juuri 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 3 000-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 onkogeneisuudesta.

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

Mannitoli (E421)

Selluloosa, mikrokiteinen

Hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituoitu

Makuaine, banaani (maltodekstriini, glukoosi, arabikumi, sorbitoli/E420)

Aspartaami (E951)

Kalsiumsilikaatti

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (Al/OPA/Al/PVC-kalvo ja repäistävä PET/alumiinifolio) pahvikotelossa, jossa 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 suussa hajoavaa tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 28396
10 mg: 28397

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.04.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.1.2018