

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aricept 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aricept 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg tabletti: Yksi tabletti sisältää 5 mg donepetsiilihydrokloridia, joka vastaa 4,56 mg donepetsiiliä vapaana emäksenä.

10 mg tabletti: Yksi tabletti sisältää 10 mg donepetsiilihydrokloridia, joka vastaa 9,12 mg donepetsiiliä vapaana emäksenä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi 5 mg:n tabletti sisältää laktoosia 87,17 mg. Yksi 10 mg:n tabletti sisältää laktoosia 174,33 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Aricept 5 mg kalvopäällysteinen tabletti: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, merkintä ”ARICEPT” toisella ja ”5” toisella puolella.

Aricept 10 mg kalvopäällysteinen tabletti: Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, merkintä ”ARICEPT” toisella ja ”10” toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aricept-tabletit on tarkoitettu lievän ja keskivaikean Alzheimerin tautiin liittyvän demencian oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset/iäkkäät

Hoito aloitetaan 5 mg:n vuorokausiannoksella (kerran vuorokaudessa). Hoitoa 5 mg:n vuorokausiannoksella on jatkettava vähintään yhden kuukauden ajan, ennen kuin kliininen hoitovaste on arvioitavissa ja donepetsiilihydrokloridin pitoisuuden vakaa tila on saavutettu. Kun Aricept-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 demencian 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 Aricept-hoito lopetetaan, myönteiset hoitovaikutukset häviävät asteittain.

Pediatriset potilaat:

Ariceptia ei suositella käytettäväksi lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

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

Antotapa

Aricept otetaan suun kautta illalla juuri ennen nukkumaanmenoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys donepetsiilihydrokloridille, piperidiini johdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ariceptin käyttöä vaikeassa dementiaassa, muuntymisessä dementiaassa tai muuntymisessä muistin heikkenemisessä (esim. ikään liittyvässä kognitiivisessa heikkenemisessä) ei ole tutkittu.

Anestesia

Koliiniesteraasin estäjänä Aricept 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-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 ulkusriski (esimerkiksi potilaat, joilla on ollut ulkus tai jotka saavat samanaikaisesti ei-steroidista tulehduskipulääkitystä), tulee seurata oireiden varalta. Kliinisissä tutkimuksissa Ariceptilla 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 Ariceptin 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)

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 koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä harkiten potilaille, joilla on anamneesissaan astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

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

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit eivät estä teofylliinin, varfariinin, simetidiinin tai digoksiinin metaboliaa 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 %. 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 suksinyylikoliinin, 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). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Ariceptiä ei pitäisi 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 rutiinimaisesti arvioida donepetsiiliä käyttävien potilaiden kyky jatkaa auton ajamista tai monimutkaisten laitteiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat ripuli, lihaskramppit, 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	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
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 Eteiskammio- katkos	
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli Pahoin- vointi	Oksentelu Mahavaivat	Maha- suolikanavan verenvuoto Maha- ja pohjukais- suolihaavat, syljen liikaeritys		
Maksa ja sappi				Maksan toimintahäiriö, myös maksatulehdus* **	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskrampit			Rabdomyolyysi****
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsanpidätys- kyvyttömyys			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pään- särky	Väsytys 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. 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 Aricept-hoidon keskeyttämistä.

**** Rabdomyolyysia on ilmoitettu esiintyvän neuroleptioireyhtymästä riippumatta 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

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 lamaaneminen, syljeneritys, mioosi, faskikulaatio ja ihonpinnan lämpötilan madaltuminen.

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

Kuten yliannostustapauksissa yleensä, potilaalle on annettava yleistä peruselintoimintoja tukevaa hoitoa. Ariceptin yliannostuksessa vastalääkkeeksi voi antaa tertiäjäisiä 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 kvaternäjäisiä antikolinergejä, kuten glykopyrrolaattia. Ei tiedetä, ovatko donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit poistettavissa dialysoimalla (hemodialyysi, peritoneaalinen dialyysi tai hemofiltratio).

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: dementiaaläkkeet; antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA02

Vaikutusmekanismi

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 Ariceptia, 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 Ariceptilla ei voida katsoa olevan mitään vaikutusta sairauden etenemiseen.

Ariceptin 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) n = 365	Arvioitavissa olleet potilaat n = 352
Lumeryhmä	10 %	10 %
Aricept 5 mg -ryhmä	18 %*	18 %*
Aricept 10 mg -ryhmä	21 %*	22 %**

*p<0.05

**p<0.01

Aricept 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 suurenevat suhteessa annokseen. Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 70 tuntia, joten toistuvasti kerran vuorokaudessa annetut kerta-annokset tuottavat vähitellen vakaan tilan. Vakaan 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:n 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 elimistöön yli 10 päiväksi.

Biotransformaatio/Eliminaatio

Donepetsiilihydrokloridi sekä erittyi 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. 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. 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. 4.6.).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Mikrokiteinen selluloosa
Hyproloosi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Talkki
Makrogoli
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172) (vain 10 mg tabletit)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Purkit: 3 vuotta
Läpipainopakkaukset: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

HDPE-purkki: 28, 30 ja 100 tablettia.

PVC-/alumiini-läpipainopakkaus: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 112 ja 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 12776

10 mg: 12777

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.7.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.1.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.01.2020