VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aricept Evess 5 mg tabletti, suussa hajoava
Aricept Evess 10 mg tabletti, suussa hajoava

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg tabletti: Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 5 mg donepetsiilihydrokloridia, joka vastaa 4,56 mg donepetsiiliä vapaana emäksenä.
10 mg tabletti: Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 10 mg donepetsiilihydrokloridia, joka vastaa 9,12 mg donepetsiiliä vapaana emäksenä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava.

5 mg tabletti: Valkoinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkintä ’5’ ja toisella puolella ’Aricept’.
10 mg tabletti: Keltainen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkintä ’10’ ja toisella puolella ’Aricept’.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset/vanhukset
Hoito aloitetaan 5 mg:n vuorokausiannoksella (kerran vuorokaudessa). Aricept Evess otetaan suun kautta illalla juuri ennen nukkumaanmenoa. Tabletti asetetaan kielellä ja sen annetaan hajota ennen nielemistä veden kanssa tai ilman sitä, potilaan oman mieltymyksen mukaan. 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 Evess -hoitoa on jatkettu yhden kuukauden ajan 5 mg:n vuorokausiannoksella, annoksen voi kliinisen arvioinnin perusteella suurentaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa. Suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 10 mg. Kliinisiä tutkimuksia tätä suuremmilla vuorokausiannoksilla ei ole tehty.

Lääkärillä, joka aloittaa hoidon ja valvoo sitä, tulisi olla kokemusta Alzheimerin tautiin liittyvän dementian diagnosoinnista ja hoidosta. Diagnoosi tulee tehdä yleisesti hyväksyttyjen 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 Evess -hoito lopetetaan, myönteiset hoitovaikutukset häviävät asteittain.

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.

Lapset
Ariceptia ei suositella käytettäväksi lapsille.

4.3 Vasta-aiheet

Ariceptia ei saa antaa potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä donepetsiilihydrokloridille, piperidiinijohdoksille tai lääkkeen jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Anestesia: Koliiniesteraasin estäjänä Aricept todennäköisesti voimistaa suksinyylikoliini-tyyppistä lihasrelaksaatiota anestesian aikana.

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

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

Maha-suolikanavan sairaudet: Potilaita, joilla on suurentunut ulkusriski (esimerkiksi potilaat, joilla on ollut ulkus tai jotka saavat samanaikaisesti ei-steroidista tulehduskipulääkitystä), tulee seurata oireiden varalta. Kliinisissä tutkimuksissa Ariceptilla ei kuitenkaan ole osoitettu sen paremmin peptisen ulkustaudin kuin maha-suolikanavan 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 epävakaisus, tajunnantason muutokset ja kohonnut seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuus. MNS:n on rapotoitu esiintyvän hyvin harvinaisena donepetsiilin käytön yhteydessä, erityisesti potilailla, jotka käyttävät samaan aikaan psykoosilääkettä. Lisäoireina saattaa esiintyä myoglobinuriaa (rabdomyolyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta.Jos potilaalle kehittyy

MNS:aan liittyviä oireita tai selittämätön korkea kuume ilman kliinisesti osoitettua MNS:aa, lääkitys pitää lopettaa.

Keuhkosairaudet: Kolinomimeettisten vaikutustensa 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.

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 Fertiliteetti, 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 lihaskramppeja, 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, lihaskrampit, väsymys, pahoinvointi, oksentelu ja unettomuus.

Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu yksittäistapauksia enemmän, on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheyksien määritelmät: 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) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjes-telmä	**Hyvin yleiset**	**Yleiset**	**Melko harvinaiset**	**Harvinaiset**	**Hyvin harvinaiset**
Infektiot		Nuhakuume			
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus			
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat** Kiihtyneisyys** Aggressiivinen käytös** Epänormaalit unet ja painajaiset**			
Hermosto		Pyörtyminen* Heitehuimaus Unettomuus	Kouristuskoh-taus*	Ekstrapyra-midaaliset oireet	Pahanlaatuin en neurolepti-oireyhtymä
Sydän			Sydämen harvalyönti-syys	Sinus-eteiskatkos Eteis-kammio-katkos	

Ruoansula-tuselimistö	Ripuli Pahoin-vointi	Oksentelu Mahavaivat	Maha-suolikanavan verenvuoto Maha- ja pohjukais-suolihaavaat		
Maksa ja sappi				Maksan toiminta-häiriö, myös maksatuleh-dus***	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskrampit			
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsanpidätysky-vyttömyys			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Päänsär ky	Väsymys Kipu			
Tutkimukset			Lihasperäisen kreatiinikinaa-sipitoisuuden 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.

4.9 Yliannostus

Donepetsiilihydrokloridin kuolemaan johtava kerta-annos (mediaani) suun kautta on hiirillä arviolta 45 mg/kg ja rotilla 32 mg/kg eli noin 225 ja 160 kertaa suurempi annos kuin ihmiselle suositeltu 10 mg:n enimmäisvuorokausiannos. Eläimissä havaittiin annokseen liittyviä kolinergisen stimulaation oireita, kuten spontaanin liikkumisen väheneminen, makailu, horjuva kävely, kyynelvuoto, klooniset kouristukset, hengityksen lamaantuminen, syljeneritys, mioosi, faskikulaatio ja ihonpinnan lämpötilan madaltuminen.
Koliiniesteraasin estäjien yliannostus voi aiheuttaa kolinergisen kriisin, jonka merkkejä ovat voimakas pahoinvointi, oksentelu, syljeneritys, hikoilu, sydämen harvalyöntisyys, 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 tertiäärisiä antikolinergejä, kuten atropiinia. Potilaalle suositellaan hoitovasteen mukaan atropiinisulfaattia laskimoon: aloitusannos on 1,0–2,0 mg laskimoon, seuraavat annokset kliinisen vasteen perusteella. Muilla kolinomimeeteillä on havaittu atyyppisiä vasteita verenpaineen ja sydämen syketiheyden suhteen, kun niiden kanssa on annettu samanaikaisesti kvaternäärisia antikolinergejä, kuten glykopyrrolaattia. Ei tiedetä, ovatko donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit poistettavissa dialysoimalla (hemodialyysi, peritoneaalinen dialyysi tai hemofiltraatio).

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

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

Donepetsiilihydrokloridi estää spesifisesti ja reversiibelisti asetyylikoliiniesteraasia, joka on vallitseva koliiniesteraasi aivoissa. Donepetsiilihydrokloridin teho tämän entsyymin estäjänä on *in vitro* yli 1 000-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 Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (yhteisöön, kotiin ja harrastuksiin liittyvän toimintakyvyn sekä itsestä huolehtimisen mittari).

Hoitoon vastanneiksi katsottiin potilaat, jotka täyttivät seuraavat kriteerit.

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

	Vaste (%)	
	Koko hoitoryhmä (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. Vakaa tila saavutetaan noin kolmessa viikossa hoidon aloittamisesta. Vakaan tilan saavuttamisen jälkeen plasman donepetsiilihydrokloridi-pitoisuus 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 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.

Metabolia/erittyminen
Donepetsiilihydrokloridi sekä erittyy muuttumattomana virtsaan että metaboloituu sytokromi P450 -järjestelmän kautta useiksi eri metaboliiteiksi, joita kaikkia ei ole tunnistettu. Kun ^{14}C-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.

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 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 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

Mannitoli
Kolloidinen, vedetön piidioksidi
κ-karrageeni
Polyvinyylialkoholi
Rautaoksidi (keltainen, E 172)(vain 10 mg:n tableteissa)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset (PVC/PVdC/PE/PVdC/PVC/alumiinikalvo tai PVC/PE/PVdC/alumiinikalvo).
Pakkauskoot: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ja 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 21525
10 mg: 21526

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.4.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.1.2013