

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİVARE 5 mg Ağızda Dağılan Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Donepezil hidroklorür 5 mg (4.56 mg donepezil baza eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz 98.55 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ağızda dağılan tablettir. Beyazımsı, yuvarlak, bir yüzünde '5' baskılı ve diğer yüzü düzdür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DİVARE Ağızda Dağılan Tablet, hafif ve orta şiddette Alzheimer tipi demansın semptomatik tedavisinde endikedir.

Bu endikasyonda kullanımına dair özel uyarı ve önlemler için, 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler/Yaşlılar

Tedaviye günde tek doz 5 mg ile başlanır. Tedaviye verilecek en erken klinik yanıtların alınması ve donepezil hidroklorürün kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşabilmesi için 5 mg/gün'lük doza en az bir ay süreyle devam edilmelidir. Bir ay süreyle günde 5 mg dozun sağladığı klinik cevabın değerlendirilmesi ile DİVARE Ağızda Dağılan Tablet'in dozu, günde tek doz 10 mg'a yükseltilebilir. Önerilen en yüksek günlük doz 10 mg'dır. 10 mg/gün'ün üstündeki dozlar klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

Tedaviye ara verilmesi durumunda DİVARE Ağızda Dağılan Tablet'in yararlı etkilerinde tedrici bir azalma görülür. Tedavinin aniden kesilmesinden sonra görülen herhangi bir "rebound" etki veya geri çekilme etkisi ile karşılaşılmamıştır.

Uygulama şekli:

DİVARE Ağızda Dağılan Tablet oral olarak, günde tek doz ve gece yatmadan hemen önce alınmalıdır. Tablet dil üzerine yerleştirilmeli, erimesi beklenmeli ve daha sonra hastanın tercihinine göre bir miktar su ile veya susuz yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: Donepezil hidroklorürün klerensi böbrek bozukluğu durumundan etkilenmediğinden, bu hastalara benzer bir doz programı uygulanabilir.

Karaciğer yetmezliği: Hafif ve orta şiddetli karaciğer yetmezliğinde ilaca olası maruziyet artışı nedeniyle, bireysel tolerabiliteye göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Stabil alkolik sirozu olan 10 hastanın yer aldığı bir çalışmada DİVARE Ağızda Dağılan Tablet'in klerensi, yaş ve cinsiyet yönünden eşlenmiş 10 sağlıklı bireyinkine göre %20 azalmıştır.

Pediyatrik popülasyon: Donepezil hidroklorürün çocuklardaki etkililik ve güvenliliği ortaya konulmadığından, çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: Aslen DİVARE Ağızda Dağılan Tablet'in farmakokinetiğinin yaş ile olan ilişkisini incelemek amacıyla bir çalışma yapılmamıştır. Ancak ilacın tedavi süresince Alzheimer'lı yaşlı hastalarda takip edilen ortalama plazma konsantrasyonları genç sağlıklı gönüllülerde görülen ile karşılaştırılabilir durumdadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

DİVARE Ağızda Dağılan Tablet; donepezil hidroklorür, piperidin türevleri veya bu preparatın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi, Alzheimer tipi demans tanısını koymakta ve hastalığı tedavi etmekte deneyimli olan bir doktor tarafından başlatılmalı ve yönlendirilmelidir. Tanı, kabul edilen yönergelere (örnek; DSM IV, ICD 10) göre konulmalıdır. Donepezil tedavisi, sadece hastanın ilaç alımını düzenli kontrol edebilecek sorumlu bir kişi (hasta yakını, bakıcı v.b.) olduğu zaman başlatılmalıdır. Hasta ilaçtan terapötik fayda sağladığı müddetçe, tedavi, devam etmelidir. Bu sebeple, donepezilin klinik avantajları belli sürelerle tekrar değerlendirilmelidir. Terapötik etkinin varlığına dair kanıt kalmadığı zaman ilacın kesilmesine karar verilmelidir. Kişilerin donepezile verecekleri yanıt önceden tahmin edilemez.

DİVARE Ağızda Dağılan Tablet'in diğer demans tipleri ve diğer hafıza bozuklukları (örn. Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk) olan hastalarda kullanımını araştırma aşamasındadır.

Anestezi: Bir kolinesteraz inhibitörü olan donepezil hidroklorürün, anestezi sırasındaki süksinilkolin tipi kas gevşemesini artırabilir.

Kardiyovasküler durumlar: Kolinesteraz inhibitörleri farmakolojik etkileri nedeniyle kalp atışı üzerinde vagotonik etkiler (bradikardi gibi) oluşturabilir. Bu etkinin görülme potansiyeli "hasta sinüs sendromu", sinoatrial veya atriyoventriküler blok gibi diğer supraventriküler kardiyak iletim bozukluğu durumları bulunan hastalar için özellikle önemli olabilir.

Senkop ve konvülsiyonlara ait raporlar mevcuttur. Bu hastalar incelenirken, kalp bloğu veya uzun sinüs duraksaması üzerinde düşünülmelidir.

Gastrointestinal durumlar: Kolinomimetikler gastrik asit üretimini yükseltebilir. Ülser hikayesi olan veya eş zamanlı nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) alanlar gibi ülser gelişme riski yüksek olan hastalar belirtileri bakımından yakından takip edilmelidir. Bununla birlikte donepezil hidroklorürün plasebo ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, peptik ülser veya gastrointestinal kanama insidansında hiçbir artış gösterilmemiştir.

Genitoüriner sistem: Donepezil hidroklorürün klinik çalışmalarında gözlemlenmemekle beraber, kolinomimetikler mesane çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir.

Santral sinir sistemi: Nöbetler: Kolinomimetiklerin jeneralize konvülsiyonlara yol açma potansiyeli taşıdıklarına inanılmaktadır. Ancak, nöbetler Alzheimer hastalığının göstergesi de olabilir. Kolinomimetiklerin ekstrapiramidal belirtileti indüklemeye veya artırma potansiyeli vardır.

Pulmoner sistem: Kolinomimetik etkilerine bağlı olarak, kolinesteraz inhibitörleri astım veya obstrüktif akciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Donepezil hidroklorürün, diğer asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri ile, kolinerjik sistem agonist veya antagonistleri ile eş zamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Vasküler demans klinik araştırmalarında mortalite: Yüksek ihtimalli veya olası vasküler demans (VaD) için NINDS-AIREN kriterlerini sağlayan bireylerin incelendiği 6 ay süreli 3 klinik çalışma yürütülmüştür. NINDS-AIREN kriterleri, demansı tamamen vasküler sebeplerden kaynaklanan hastaları belirlemek ve Alzheimer hastalığı olan hastaları çalışmanın dışında bırakmak üzere tasarlanmıştır.

Bu üç VaD çalışmasındaki mortalite oranları verileri birleştirildiğinde donepezil hidroklorür grubundaki mortalite oranı (%1,7) sayısal değer olarak plasebo grubundaki mortalite oranından (%1,1) yüksektir. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Donepezil hidroklorür ya da plasebo kullanan hastalardaki mortalitenin çeşitli vasküler kaynaklı sebepleri olduğu belirlenmiştir ki, bu altta yatan vasküler hastalıkları olan yaşlı populasyon için beklenen bir sonuçtur.

Ölümcül olan ya da olmayan vasküler olayların analizi, donepezil hidroklorür grubunda plaseboya kıyasla görölme sıklığında bir fark göstermemiştir.

Alzheimer hastalığı çalışmaları birleştirildiğinde (n=4146) ve bu çalışmalar vasküler demansı da kapsayan diğer demans çalışmalarıyla birleştirildiğinde (n=6888) plasebo grubundaki mortalite sıklığının rakamsal olarak donepezil hidroklorür grubundaki mortalite sıklığını aştığı görülmüştür.

Yardımcı maddeler ile ilgili önemli bilgi

Bu ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum uyarısı:

Bu ürün her dozunda, 1 mmol'den daha az sodyum ihtiva eder. Sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Potasyum uyarısı:

Bu ürün her dozunda, 1 mmol (39 mg)'dan daha az potasyum ihtiva eder; yani esasında "potasyum içermez". Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Donepezil hidroklorür ile diğer kolinesretaz inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi biri insanda teofilin, varfarin, simetidin, digoksin tiyoridazin, risperidon ve sertralinin metabolizmasını inhibe etmez. Donepezil hidroklorür, birlikte alındığı digoksin, simetidin, tiyoridazin, risperidon ve sertralinle eş zamanlı kullanılmasından etkilenmemektedir.

L-Dopa/karbidopa ile optimum tedaviyi alan Parkinsonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, 21 gün süresince donepezil hidroklorür uygulanması L-Dopa veya karbidopa kan seviyelerinde hiçbir etki oluşturmamıştır. Bu çalışmada motor aktivitede hiçbir etki görülmemiştir. İn vitro çalışmalar donepezil metabolizmasında, sitokrom P450 izoenzim CYP3A4 ve daha az olarak da izoenzim CYP2D6'nın rol aldığını göstermiştir. *In vitro* ilaç etkileşim çalışmaları, CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ve CYP2D6 inhibitörü olan kinidinin, donepezil metabolizmasını inhibe ettiğini gösterir. Bu sebeple, bu ve diğer CYP3A4 inhibitörleri (itakonazol ve eritromisin gibi) ve CYP2D6 inhibitörleri (fluoksetin gibi) donepezil metabolizmasını inhibe edebilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, ketokonazol, ortalama donepezil konsantrasyonlarını % 30 oranında artırmıştır. Bu yükselmeler, ketokonazolün CYP3A4 sistemini paylaşan diğer ajanlar üzerinde oluşturduğu artıştan daha azdır ve klinik olarak bir ilgi olması muhtemel değildir. Donepezil verilmesi ketokonazolün farmakokinetiği üzerine bir etki yapmamıştır.

Rifampisin, fenitoin, karbamazepin ve alkol gibi enzim indükleyiciler, donepezil seviyelerini düşürebilir. İnhibe etme veya indükleme etkisinin önemi bilinmediğinden, bu tür ilaç kombinasyonları dikkatle kullanılmalıdır. Donepezil hidroklorür antikolinergik aktiviteye sahip ilaçlarla etkileşme potansiyeline sahiptir. Aynı zamanda, süksinilkolin, diğer nöromusküler kavşağı bloke edici ajanlar ya da kolinerjik agonistler veya kardiyak iletim üzerine etkileri olan beta-bloker ajanlar gibi ilaçlarla eşzamanlı tedavilerde sinerjistik aktivite potansiyeli de bulunmaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kadınlarda yapılmış yeterli ve tam kontrollü çalışma mevcut değildir. Donepezil kesin olarak gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

İnsanlara verilen dozun yaklaşık 80 katını bulan dozlarla hamile sıçanlar ve yine insan dozunun yaklaşık 50 katını bulan dozlarla hamile tavşanlar üzerinde yapılan teratojenite çalışmalarında, herhangi bir teratojenik potansiyele dair hiçbir kanıt ortaya çıkmamıştır. Ancak, bir çalışmada gebeliğin 17. gününden doğumdan sonraki 20. güne kadar geçen sürede, insan dozunun yaklaşık 50 katı ilaç uygulanan hamile sıçanlarda, ölü doğumlarda bir artış ve doğumdan sonraki 4 gün içerisinde yaşayan yavruların sayısında bir azalma olmuştur. Bir sonraki testte daha düşük doz kullanılmış (insan dozunun yaklaşık 15 katı) ve hiçbir etki

gözlenmemiştir.

Laktasyon dönemi

Donepezil hidroklorürün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemekte olup emziren kadınlarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Donepezil, emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Donepezil hidroklorürün sıçanlarda fertilite üzerine etkisi olmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Alzheimer tipi demans, araç kullanma performansında bozulmaya sebep olabilir veya makine kullanma kabiliyetini azaltabilir. Buna ek olarak, donepezil özellikle başlangıçta veya doz arttırımı esnasında yorgunluk, sersemlik ve kas krampları yapabilir. Tedaviyi uygulayan hekim, donepezil tedavisi alan hastaların araç veya kompleks makine kullanma kabiliyetini, düzenli olarak değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

En sık görülen istenmeyen etkiler diyare, kas krampları, halsizlik, bulantı, kusma ve uykusuzluktur.

Aşağıda DİVARE Ağızda Dağılan Tablet kullanan tüm evrelerdeki Alzheimer hastalarının istenmeyen etkilerle karşılaşma sıklığı belirtilmiştir.

Bir kereden fazla bildirilen vakalar aşağıda, görülme sıklığı ve sistem organ sınıfına göre listelenmiştir: [Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek $< 1/10000$, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)].

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: Soğuk algınlığı

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik bozukluklar:

Yaygın: Halüsinasyon**, ajitasyon**, agresif davranışlar**, anormal rüyalar

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Senkop*, sersemlik hali, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Nöbet*

Seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar

Kardiyak bozukluklar:

Yaygın olmayan: Bradikardi

Seyrek: Sinoatrial blok, atrioventriküler blok

Gastrointestinal bozukluklar:

Çok yaygın: Diyare, bulantı

Yaygın: Kusma, abdominal rahatsızlık
Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama, gastrik ve duodenal ülserler

Hepatobiliyer bozukluklar:

Seyrek: Hepatiti de içeren karaciğer disfonksiyonu ***

Deri ve deri altı doku bozuklukları:

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik bozuklukları:

Yaygın: Kas krampları

Böbrek ve üriner sistem bozuklukları:

Yaygın: Üriner inkontinans

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Ağrı, bitkinlik

Araştırmalar:

Yaygın olmayan: Serumdaki kas kreatin kinaz konsantrasyonlarında hafif yükselmeler

Yaralanma ve zehirlenme:

Yaygın: Kaza

* Hastaların senkop veya nöbet için incelenmesinde kalp bloğu veya sinüs ritminde uzun duraklama olasılığı düşünülmelidir. (bkz. Bölüm 4.4)

** Halüsinasyon, ajitasyon ve agresif davranışlar ile ilgili bildirimler doz azaltılması ya da tedaviye son verilmesi ile çözümlenmiştir.

*** Açıklanamayan karaciğer disfonksiyonu durumunda DİVARE Ağızda Dağılan Tablet tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hayvan çalışma verileri:

Fare, sıçan ve köpeklerde tek bir oral doz olarak alınan donepezil hidroklorürün tahmin edilen ortalama öldürücü dozu sırasıyla 45, 32 ve 15 mg/kg olup, bunlar insan için önerilen azami doz olan günde 10 mg'lık değerın sırasıyla yaklaşık 225, 160 ve 75 katıdır. Kolinergik stimülasyonun dozla ilgili belirtileri hayvanlarda gözlemlenmiş olup, bunlara ani harekette azalma, yüzükoyun yatma pozisyonu, yürürken sendeleme, gözyaşı salgılama, klonik konvulsiyonlar, solunum zorluğu, tükürük salgılama, miyozis, fasikülasyon ve vücut yüzeyi sıcaklığında düşme dahildir.

Doz aşımının semptomları / Kolinergik kriz

Kolinesteraz inhibitörleriyle doz aşımı, şiddetli bulantı, kusma, tükürük salgılama, terleme, bradikardi, hipotansiyon, solunum güçlüğü, kollaps ve konvulsiyonlarla karakterize kolinergik krizle sonuçlanabilir. Kas zayıflamasının artması bir ihtimal olup, solunum kaslarının dahil olması halinde ölümle sonuçlanabilir.

Tedavi

Her doz aşımı vakasında olduğu gibi, genel destek tedbirlerinden yararlanılmalıdır. Donepezil hidroklorürün doz aşımında antidot olarak atropin (1 ila 2 mg'lık bir intravenöz başlangıç dozunu klinik cevaba bağlı olarak sonraki dozlar takip edebilir) gibi tersiyer (üçüncül) yapıdaki antikolinergikler kullanılabilir. Glikopirolat gibi kuaterner (dördüncül) yapıdaki antikolinergiklerle birlikte alındığında, diğer kolinomimetiklerle kan basıncı ve kalp atışında atipik cevaplar bildirilmiştir. Donepezil hidroklorürün ve/veya metabolitlerinin diyalizle (hemodiyaliz, periton diyalizi veya hemofiltrasyon) atılıp atılamayacağı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kolinesteraz İnhibitörleri

ATC kodu: N06DA02.

Donepezil hidroklorür beyinde predominant kolinesteraz olan asetilkolinesterazın selektif ve geri dönüşlü (tersinir) bir inhibitördür. Donepezil hidroklorür, esas olarak santral sinir sisteminin dışında bulunan bir enzim olan butirikolinesteraza kıyasla, asetilkolinesterazın *in vitro* olarak 1000 kat daha güçlü bir inhibitördür.

Klinik çalışmalar

Hafif ve orta şiddette Alzheimer hastalığı

Alzheimer tipi demanslı hastaların katıldığı klinik çalışmalarda 5 mg veya 10 mg'lık donepezil hidroklorürün günde tek doz olarak alınması, dozu takiben yapılan ölçümlerde sırasıyla %63.6 ve %77.3'lük asetilkolinesteraz aktivitesinin (eritrosit membranlarında ölçülen) kararlı durum inhibisyonunu ortaya çıkarmıştır. Alyuvarlardaki AChE donepezil hidroklorür tarafından inhibisyonu, ile kognitif fonksiyonun seçilmiş özelliklerini inceleyen hassas bir ölçek olan ADAS-cog ölçeğindeki değişimlere uyumlu olduğu gösterilmiştir. Donepezil hidroklorürün altta yatan nöropatolojinin seyrinde değişiklik yapma potansiyeli incelenmemiştir. Bu sebeple donepezil hidroklorürün hastalığın ilerleyişine bir etkisi olduğu düşünülemez.

Donepezilin Alzheimer tipi demans tedavisindeki etkililiği dört plasebo kontrollü çalışmada (6 ay süreli 2 çalışma ve 1 yıl süreli 2 çalışma) araştırılmıştır.

Klinik çalışmalarda, 6 aylık donepezil tedavisinin sonucunda bir analiz yapılmıştır. Bu analizde 3 etkililik kriteri birlikte kullanılmıştır. ADAS_cog hasta yakınından gelen bilgiler dahilinde klinisyenin görüşmeye dayalı değişiklik izlenimi (CIBIC+ - global fonksiyon ölçer), Klinik Demans Ölçüm Skalasının Günlük Yaşam Aktiviteleri Altskalası (CDR - sosyal ortamdaki, evdeki, hobilerindeki ve kişisel bakımdaki becerileri ölçer).

Aşağıda listelenen özelliklere uyan hastalar, tedaviye cevap vermiş kabul edilmişlerdir.

Cevap: ADAS-Cog'da en az 4 puanlık gelişme,
CIBIC +'da kötüleşme olmaması,
Klinik Demans Ölçüm Skalasının Günlük Yaşam Aktiviteleri Altskalası'nda kötüleşme olmaması

	%Cevap Tedavi edilmesi amaçlanan popülasyon N=365	Değerlendirilen popülasyon N=352
Plasebo grubu	%10	%10
Divare ADT 5 mg Grubu	%18*	%18*
Divare ADT 10 mg Grubu	%21**	%22**

* p < 0.05

** p < 0.01

DİVARE Ağızda Dağılan Tablet tedaviye cevap verdiklerine karar verilen hastaların yüzdesinde doza bağımlı olarak istatistiksel açıdan önemli bir artış oluşturmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

1. Emilim:

Maksimum plazma seviyelerine oral alımdan yaklaşık 3 ila 4 saat sonra ulaşılır. Plazma konsantrasyonları ve eğri altında kalan alan (EAA), dozla orantılı olarak artmaktadır. Yarılanma ömrü yaklaşık 70 saat olduğundan, düzenli olarak günde tek doz alınması kararlı duruma aşamalı olarak yaklaşımla sonuçlanır. Tedaviye başlandıktan sonra yaklaşık 2-3 hafta içinde yaklaşık kararlı duruma ulaşılır. Bir kere kararlı duruma ulaşıldıktan sonra, plazmadaki donepezil hidroklorür konsantrasyonları ve onunla ilgili farmakodinamik aktivite, gün içinde çok az değişme gösterir.

Donepezil hidroklorürün emilimi yiyeceklerden etkilenmemektedir.

2. Dağılım:

Donepezil hidroklorür yaklaşık olarak %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Aktif metabolit olan 6-O-desmetildonepezilin plazma proteinlerine bağlanması bilinmemektedir. Donepezil hidroklorürün muhtelif vücut dokularına dağılması kesin şekilde incelenmemiştir. Bununla birlikte, sağlıklı erkek gönüllülerde yapılan kütle dengesi incelemesinde ¹⁴C-işaretli donepezil hidroklorürün 5 mg'lık tek bir dozunun alınmasından 240 saat sonra ilacın yaklaşık %28'i açığa çıkmamıştır. Bu, donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinin vücutta 10 günden uzun süre kalıcı olabileceklerini göstermektedir.

3. Biyotransformasyon:

Donepezil hidroklorür sitokrom P450 sistemi (özellikle CYP3A4 ve daha az olarak da CYP2D6 izoenzimleri) tarafından henüz hepsi tanımlanmamış olan çok sayıda metabolite çevrilir. ¹⁴C-işaretli donepezil hidroklorürün 5 mg'lık tek bir dozunun alınmasının ardından, alınan dozun yüzde oranıyla ifade edilen plazma radyoaktivitesine göre temel olarak, bozulmamış donepezil hidroklorür (%30), 6-O-desmetil donepezil (%11 – donepezil hidroklorür aktivitesine benzer aktivite gösteren tek metaboliti), donepezil-cis-N-oksit (%9), 5-O-desmetil donepezil (%7), 5-O-desmetil donepezil glukuronit konjugatı (%3) belirlenmiştir.

4. Eliminasyon:

Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 70 saattir. Alınan donepezil hidroklorür dozunun yaklaşık %57'si idrardan atılırken (%17'si değişmemiş donepezildir), %14,5'i dışkı ile atılmış olup, bu da biyotransformasyon ve idrarla itrahın esas atılım yolları olduğunu göstermektedir.

Donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi birinin enterohepatik dolaşıma girdiğini gösterecek bir kanıt bulunmamaktadır.

Özel gruplar:

Cinsiyet, ırk ve sigara içme alışkanlığının donepezil hidroklorürün plazma konsantrasyonları üzerinde önemli sayılabilecek klinik bir etkisi yoktur. Donepezilin farmakokinetiği sağlıklı yaşlılarda, Alzheimer hastalarında veya vasküler demanslı hastalarda tam olarak incelenmemiştir. Ancak hastalardaki ortalama plazma seviyeleri, sağlıklı genç gönüllülerdekine yakındır.

Hafif ya da orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, donepezil kararlı durum konsantrasyonu artış gözlenmiştir; EAA ortalamasında %48, C_{max} ortalamasında %39. (bakınız Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel

Deney hayvanları üzerinde yapılan kapsamlı deneyler bu bileşiğin amaçlanan kolinerjik stimülatör etkisi haricinde çok az etki yaptığını göstermiştir.

Mutajenite

Donepezil, bakteri ve memeli hücresi mutasyon analizlerinde mutajenik bulunmamıştır. Donepezil hidroklorür ters bakteri mutasyonunda ve fare lenfoma testlerinde genotoksik değildir. Kromozomal değişim testlerinde, *in vitro* ortamda, hücreler için aşırı toksik değerlerdeki ve kararlı durum plazma konsantrasyonlarından 3000 kat fazla konsantrasyonlarda bazı klastojenik veya diğer genotoksik etkiler gözlemlenmiştir ve *in vivo/in vitro* UDS testlerinde hiçbir DNA hasarı gözlenmemiştir.

Karsinojenite

Donepezil hidroklorür için CD-1 farelerinde yapılan ve 180 mg/kg/gün (mg/kg cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 1100 katı veya mg/m^2 cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 90 katı) dozuna kadar ilaç verilen 88 haftalık bir karsinojenite çalışmasında, veya Sprague-Dawley sıçanlarına 30 mg/kg/gün (mg/kg cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 180 katı veya mg/m^2 cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 30 katı) dozuna kadar ilaç verilen 104 haftalık bir karsinojenite çalışmasında karsinojenik potansiyeli olabileceğine dair bir kanıt elde edilmemiştir.

Doğurganlık

Donepezil hidroklorür, 10 mg/kg/gün (mg/m^2 cinsinden tavsiye edilen en yüksek insan dozunun yaklaşık 8 katı) dozuna kadar olan dozlarda sıçanlarda doğurganlık üzerinde, çiftleşme dönemi siklusunun hafifçe uzaması dışında hiçbir etki yapmamıştır. Donepezil hidroklorür sıçanlar veya tavşanlarda teratojenik etkili bulunmamıştır. Hamile sıçanlara 10 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, ölü doğumlar ve yeni doğanın hayatta kalması üzerine hafif etkileri olmuştur (bkz. Bölüm 4.6 – Gebelik ve laktasyon).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat,
Magnezyum stearat,
Mikrokristalin selüloz,
Sodyum nişastası glikolat,
Asesülfam potasyum.

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, OPA/Alu/PVC-Alu blister ambalajlarda, 28 tablet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelileri" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva k.s./ Çek Cumhuriyeti adına,
Zentiva Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Büyükdere Caddesi No:193 Levent 34394 İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

14.12.2012 - 247/1

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 14.12.2012
Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ