

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REWİND 10 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Donepezil hidroklorür 10 mg

Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420) 30 mg

Aspartam (E951) 30 mg

Sodyum bikarbonat 490 mg

Sorbitol, aspartam, sodyum hakkında uyarı için ayrıca bölüm 4.4'e bakınız.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Efervesan tablet.

Sarı benekli, yuvarlak, düz yüzeyli efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REWİND hafif ve orta şiddette Alzheimer tipi demansın semptomatik tedavisinde endikedir.

Bu endikasyonda kullanıma dair özel uyarı ve önlemler için, (Bkz. Bölüm 4.4)

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 REWİND'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 REWİND'ın yararlı etkilerinde tedrici bir azalma görülür. Tedavinin aniden kesilmesinden sonra herhangi bir “rebound” etki veya geri çekilme etkisi ile karşılaşılmamıştır.

Uygulama şekli:

REWİND günde tek doz ve gece yatmadan hemen önce alınmalıdır; REWİND'ı bir bardak suda eritiniz. Sonra bardağı tamamıyla içiniz.

Anormal rüyalar, kabuslar veya uykusuzluk gibi uyku bozuklukları durumunda (Bkz. bölüm 4.8) REWİND'ın sabah alınması düşünülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Donepezil hidroklorürün klirensi bu şartlardan etkilenmediğinden, böbrek bozukluğu olan 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 donepezil hidroklorürün klirensi, yaş ve cinsiyet yönünden eşlenmiş 10 sağlıklı bireyinkine göre %20 azalmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Donepezil hidroklorürün çocuklardaki etkililik ve güvenliliği ortaya konulmadığından, çocuklarda ve 18 yaş altı adölesanlarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Aslen donepezil hidroklorürün 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

REWİND donepezil hidroklorür, piperidin türevleri veya preparatın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Donepezil hidroklorürün şiddetli Alzheimer tipi demans, diğer demans tipleri veya diğer hafıza bozuklukları (örn. Amnestik Hafif Kognitif Bozukluk) olan hastalarda kullanımı araştırılmamıştır

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

Kardiyovasküler Durumlar: Kolinesteraz inhibitörleri farmakolojik etkileri nedeniyle kalp atışı üzerinde vagotonik etkiler (bradikardi gibi) oluşturabilir. Bu etkinin görülme potansiyeli “hasta sinüs sendromu”, sinoatrial veya atrioventriküler 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 düşünölmelidir.

QTc aralığı uzaması ve Torsade de Pointes ile ilgili pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. Önceden var olan veya ailesinde QTc uzaması öyküsü olan hastalarda, QTc aralığını etkileyen ilaçlarla tedavi edilen hastalarda veya önceden ilgili kalp hastalığı (örn; kompanse olmayan kalp yetmezliği, yakın zamanda miyokard enfarktüsü, bradiaritmiler) veya elektrolit bozuklukları olan hastalarda dikkâtlı olunması önerilir (hipokalemi, hipomagnezemi). Klinik takip (EKG) gerekebilir.

Gastrointestinal Durumlar: Ülser hikayesi olan veya eş zamanlı nonsteroid antiinflatuar 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.

Nörolojik Durumlar:

Nöbetler: Kolinomimetiklerin jeneralize konvülsiyonlara yol açma potansiyeli taşıdıklarına inanılmaktadır. Ancak, nöbetler Alzheimer hastalığının göstergesi de olabilir.

Kolinomimetiklerin ekstrapiramidal belirtileri indökleme veya artırma potansiyeli vardır.

Nöroleptik malign sendrom (NMS): NMS hayatı tehdit edici bir hastalıktır ve hipertermi, kas rijiditesi, otonom instabilite, değışken bilinç durumu, serum kreatin fosfokinaz seviyelerinde yükselme ile karakterizedir; bunlara ek olarak miyoglobüni (rabdomiyoliz) ve akut renal

yetmezlik de görülebilir. Donepezil kullanımına bağı NMS, özellikle eşzamanlı antipsikotik kullanan hastalarda seyrek olarak raporlanmıştır. Eğer hastada NMS'i işaret eden semptomlar mevcutsa veya NMS'nin diğr klinik belirtilerinin olmadığı durumlarda açıklanamayan yüksek ateş görülürse donepezil tedavisi kesilmelidir.

Pulmoner Sistem: Kolinomimetik etkilerine bağı olarak, kolinesteraz inhibitörleri astım veya obstrüktif akciğr hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Donepezil hidroklorürün, diğr asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri ile, kolinerjik sistem agonist veya antagonistleri ile eş zamanlı kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Şiddetli hepatik yetmezlik: Ciddi karaciğr yetmezliği olan hastalar için veri bulunmamaktadır.

Vasküler demans klinik araştırmalarında mortalite: Yüksek ihtimalli veya olası vasküler demans (VaD) için NINDS-AIREN kriterlerini sağılayan bireylerin incelendiğı 6 ay süreli 3 klinik çalışma yürütölmüştür. NINDS-AIREN kriterleri, demansı tamamen vasküler sebeplerden kaynaklanan hastaları belirlemek ve Alzheimer hastalığı olan hastaları çalışmanın dışında bırakmak üzere tasarlanmıştır. İlk çalışmada, 5 mg donepezil hidroklorür grubundaki mortalite oranı 2/198 (%1), 10 mg donepezil hidroklorür grubundaki mortalite oranı 5/206 (%2,4) ve plasebo grubundaki mortalite oranı 7/199 (%3,5)'dur. İkinci çalışmada 5 mg donepezil hidroklorür grubundaki mortalite oranı 4/208 (%1,9), 10 mg donepezil hidroklorür grubundaki mortalite oranı 3/215 (%1,4) ve plasebo grubundaki mortalite oranı 1/193 (%0,5)'tür. Üçüncü çalışmada, 5 mg donepezil hidroklorür grubundaki mortalite oranı 11/648 (%1,7), plasebo grubundaki mortalite oranı 0/326 (%0) dır.

Bu üç VaD çalışmasındaki mortalite oranları verileri birleştirildiğinde donepezil hidroklorür grubundaki mortalite oranı (%1.7) sayısal değr 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 olduğı belirlenmiştir ki, bu altta yatan vasküler hastalıkları olan yaşlı popölasyon için beklenen bir sonuçtur. Ölümcöl olan ya da olmayan vasküler olayların analizi, donepezil hidroklorür grubunda plaseboya kıyasla görülme 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.

Sorbitol ile İlgili Uyarı

REWIND her efervesan tablette 30 mg sorbitol içermektedir. Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünlerin birlikte uygulanması ve sorbitolün (veya früktozun) diyetle alımı ile oluşan aditif etki dikkate alınmalıdır.

Aspartam ile İlgili Uyarı

REWIND'da her efervesan tablette toplam 30 mg aspartam ihtiva eder. Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır. Fenilalaninin vücuttan düzgün şekilde dışarı atılamaması nedeniyle vücutta birikmesi ile oluşan nadir bir genetik hastalık olan fenilketonüri hastalığı olan insanlar için zararlı olabilir.

Sodyum ile İlgili Uyarı

Bu tıbbi ürün DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %7'sine eşdeğer efervesan tablet başına 134,2 mg sodyum içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Donepezil hidroklorür ve/veya metabolitlerinden herhangi biri insanlarda teofilin, varfarin, simetidin, digoksinin metabolizmasını inhibe etmez. Donepezil hidroklorürün metabolizması, digoksin, simetidinle eş zamanlı kullanılmasından etkilenmemektedir.

In 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 (itrakonazol ve eritromisin gibi) ve CYP2D6 inhibitörleri (fluoksetin gibi) donepezil metabolizmasını inhibe edebilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, ketokonazol ortalama donepezil konsantrasyonlarını % 30 oranında artırmıştır. 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 tedavilerle sinerjistik aktivite potansiyeli de bulunmaktadır.

Donepezil için QTc aralığı uzaması ve Torsade de Pointes vakaları bildirilmiştir.

Donepezil, QTc aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkâtlı olunması önerilir ve klinik takip (EKG) gerekebilir. Örnekler şunları içerir:

- Sınıf IA antiaritmikler (örn; kinidin)
- Sınıf III antiaritmikler (örn; amiodaron, sotalol)
- Bazı antidepresanlar (örn; sitalopram, essitalopram, amitriptilin)
- Diğer antipsikotikler (örn; fenotiyazin türevleri, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- Bazı antibiyotikler (örn; klaritromisin, eritromisin, levofloksasin, moksifloksasin)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda uygun bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hamilelerde donepezil kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik etki görülmemekle beraber doğum öncesi ve sonrası toksisite gözlenmiştir (Bkz. bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

REWIND kesinlikle gerekmedikçe gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Donepezil sıçanlarda süte geçmektedir. 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

Donepezilin araç ve makine kullanma üzerinde küçük veya orta derecede etkisi vardır.

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Aşağıda donepezil hidroklorür 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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) ve seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)].

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: Soğuk algınlığı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar:

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

Bilinmiyor: Libido artışı, hiperseksüalite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Senkop*, baş dönmesi, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Nöbet*

Seyrek: Ekstrapiramidal semptomlar

Çok seyrek: Nöroleptik malign sendrom
Bilinmiyor: Plörototonus (Pisa sendromu)

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Bradikardi
Seyrek: Sinoatrial blok, atriyoventriküler blok
Bilinmiyor: Torsade de Pointes dâhil polimorfik ventriküler taşikardi, elektrokardiyogramda QT aralığı uzaması

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Diyare, bulantı
Yaygın: Kusma, abdominal rahatsızlık
Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama, gastrik duodenal ülserlerve tükürük salgısında artış

Hepato -bilier hastalıklar:

Seyrek: Hepatiti de içeren karaciğer disfonksiyonu** *

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Kas - iskelet , bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Kas krampları
Çok seyrek: Rabdomiyoliz****

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın: Üriner inkotinans

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: Düşmeler dâhil kazalar

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

****Halüsinasyon, anormal rüyalar, kabuslar, ajitasyon ve agresif davranışlar ile ilgili bildirimler dozazaltılması ya da tedaviye son verilmesi ile çözümlenmiştir.**

***** Açıklanamayan karaciğer disfonksiyonu durumunda REWIND tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.**

****** Rabdomiyolizin Nöroleptik Malign sendromundan bağımsız olarak ve donepezil başlanması ya da doz artışı ile yakın ve geçici ilişki halinde olduğu bildirilmiştir.**

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Oral olarak fare ve sıçanlara uygulanan tahmini medyan letal doz sırasıyla 45 ve 32 mg/kg’dır veya insan için önerilen maksimum dozun (10 mg/gün) 225 ve 160 katıdır. Kolinerjik stimülasyonun doz ile ilişkili belirtileri hayvanlarda gözlenmiştir ve bu belirtiler azalmış spontan hareket, yüzüstü pozisyon, sendeleyerek yürüyüş, lakrimasyon, klonik konvülsiyonlar, solunum güçlüğü, tükürük salgılaması, miyozis, fasikülasyon ve düşük vücut yüzey sıcaklığını içermektedir. Kolinesteraz inhibitörleriyle doz aşımı, şiddetli bulantı, kusma, tükürük salgılama, terleme, bradikardi, hipotansiyon, solunum güçlüğü, kollaps ve konvülsiyonlarla karakterize kolinerjik krizle sonuçlanabilir. Kas zayıflamasının artması bir ihtimal olup, solunum kaslarının dahil olması halinde ölümle sonuçlanabilir.

Her doz aşımı vakasında olduğu gibi, genel destek tedbirlerinden yararlanılmalıdır. Donepezil hidroklorürün doz aşımında antidot olarak atropin gibi tersiyer (üçüncül) yapıdaki antikolinerjikler kullanılabilir. Etkiye bağlı olarak titre edilen intravenöz atropin sülfat önerilmektedir. 1 ila 2 mg’lık bir intravenöz başlangıç dozunu klinik cevaba bağlı olarak sonraki dozlar takip edebilir. Glikopirolat gibi kuaterner (dördüncül) yapıdaki antikolinerjiklerle 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: Anti-demans ilaçları, antikolinesterazlar

ATC kodu: N06DA02

Etki mekanizması

Donepezil hidroklorür beyinde predominant kolinesterez olan asetilkolinesterazın selektif ve geri dönüşlü (tersinir) bir inhibitörüdür. Donepezil hidroklorür, esas olarak merkezi sinir sisteminin dışında bulunan bir enzim olan butirilkolinesteraza kıyasla bu enzimin *in vitro* olarak 1000 kat daha güçlü bir inhibitördür.

Alzheimer tipi demans 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'nin donepezil hidroklorür tarafından inhibisyonu ile kognitif fonksiyonun seçilmiş özelliklerini inceleyen hassas bir ölçek olan ADAS-cog'daki değişmelerle 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 demansın 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 fonksiyonları ölçeği), Klinik Demans Ölçüm Skalasının Günlük Yaşam Aktiviteleri Altskalası (CDR - sosyal ortamlardaki, evdeki, hobilerindeki ve kişisel bakımdaki becerileri ölçeği).

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
Donepezil hidroklorür 5 mg kullanan grup	% 18 *	% 18 *
Donepezil hidroklorür 10 mg kullanan grup	% 21 *	% 22 **

*p < 0.05

** p < 0,01

Donepezil, tedaviye cevap verdiklerine karar verilen hastaların yüzdesinde doza bağımlı olarak istatistiksel açıdan önemli bir artış oluşturmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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 yaklaşmasıyla sonuçlanır. Tedaviye başladıktan sonra 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.

Dağılım:

Donepezil hidroklorür yaklaşık olarak %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Aktif metabolit olan 6-O-desmetil donepezilin plazma proteinlerine bağlanması bilinmemektedir. Donepezil hidroklorürün muhtelif vücut dokularına dağılması kesin şekilde incelenmemiştir. Bununla birlikte, sağlıklı erkek gönüllülerde yapılan bir kütle dengesi incelemesinde C¹⁴- 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.

Biyotransformasyon:

Donepezil hidroklorür hem idrarla bozulmadan atılır hem de 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 hidroklorüre benzer aktivite gösteren tek metabolittir), donepezil-cis-N-oksit (%9), 5-O-desmetil donepezil (%7) ve 5-O-desmetil donepezil glukuronit konjugatı (%3) belirlenmiştir.

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 ıtrahın 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 ila orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, donepezilin kararlı durum konsantrasyonunda artış gözlenmiştir; EAA ortalamasında %48, C_{max} ortalamasında %39 (Bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 3.000 kat fazla konsantrasyonlarda bazı klastojenik etkiler gözlenmiştir ancak *in vivo* fare mikronükleus modelinde hiçbir klastojenik veya diğer genotoksik etkiler gözlemlenmemiştir

Karsinojenite

Sıçanlarda veya farelerdeki uzun süreli karsinojenite çalışmalarında, onkojenik potansiyel olduğuna dair herhangi bir kanıt elde edilmemiştir.

Doğurganlık

Donepezil hidroklorür, sıçanlarda doğurganlık üzerinde hiçbir etki yapmamıştır ve sıçanlar veya tavşanlarda teratojenik etkili bulunmamıştır. Ancak hamile sıçanlara insan dozunun 50 katı kadar olan doz uygulandığında, ölü doğumlar ve yeni doğanın hayatta kalması üzerine hafif etkileri olmuştur (Bkz. Bölüm 4.6.).

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E420)

Aspartam (E951)

Polietilen glikol

Kayısı Aroması

Portakal Aroması

Betakaroten % 1 CWS

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 84 adet efervesan tablet Alü/Alü blister ambalaj ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler/İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

225/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ