KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALZANCER 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Donepezil hidroklorür …….. 10 mg (9,12 mg donepezile eşdeğer)

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) …….. 37 mg
Fast flo laktoz spray dried 250 (inek sütü kaynaklı) …… 76,55 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Beyaz renkli, yuvarlak, bombeli, film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

Bu endikasyonda kullanıma dair özel uyarı ve önlemler için, 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemlerine 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 ALZANCER'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 ALZANCER'in yararlı etkilerinde tedrici bir azalma görülür. Tedavinin aniden kesilmesinden sonra herhangi bir "rebound" etki veya geri çekilme etkisi ile karşılaşılmamıştır.

Uygulama şekli:
ALZANCER oral olarak, günde tek doz ve gece yatmadan hemen önce alınmalıdır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyM0Fyak1UYnUyM0FyYnUyZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Anormal rüyalar, kabuslar veya uykusuzluk gibi uyku bozuklukları durumunda (bkz. Bölüm 4.8) ALZANCER'in sabah alınması düşünülebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Donepezil hidroklorürün klerensi 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 klerensi, 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.

Geriyatrik 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

ALZANCER 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 hidroklorür, 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.

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)

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyM0Fyak1UYnUyM0FyYnUyZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

veya elektrolit bozuklukları olan hastalarda dikkâtli olunması önerilir (hipokalemi, hipomagnezemi). Klinik takip (EKG) gerekebilir.

Gastrointestinal durumlar: 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.

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

Kolinomimetiklerin ekstrapiramidal belirtileri indükleme veya artırma potansiyeli vardır.

Nöroleptik malign sendrom (NMS): NMS hayatı tehdit edici bir hastalıktır ve hipertermi, kas rijiditesi, otonom instabilite, değişken bilinç durumu, serum kreatin fosfokinaz seviyelerinde yükselme ile karakterizedir; bunlara ek olarak miyoglobinüri (rabdomiyoliz) ve akut renal yetmezlik de görülebilir. Donepezil kullanımına bağlı NMS, özellikle eşzamanlı antipsikotik kullanan hastalarda seyrek olarak raporlanmıştır. Eğer hastada NMS'i işaret eden semptomlar mevcutsa veya NMS'nin diğer klinik belirtilerinin olmadığı durumlarda açıklanamayan yüksek ateş görülürse donepezil tedavisi kesilmelidir.

Pulmoner sistem: Kolinomimetik etkilerine bağlı olarak, kolinesteraz inhibitörleri astım veya obstruktif akciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

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

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. 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 oranı11/648 (%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 değer olarak plasebo grubundaki mortalite oranından (%1,1) yüksektir. Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyM0Fyak1UYnUyM0FyYnUyZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Donepezil hidroklorür ya da plasebo kullanan hastalardaki mortalitenin çeşitli vasküler kaynaklı sebepleri olduğu belirlenmiştir ki, bu altta yatan vasküler hastalıkları olan yaşlı popülasyon için beklenen bir sonuçtur. Ölümcül olan ya da olmayan vasküler olayların analizi, donepezil hidroklorür grubunda plaseboya kıyasla görülme sıklığında bir fark göstermemiştir.

Alzheimer hastalığı çalışmaları birleştirildiğinde (n=4.146) ve bu çalışmalar vasküler demansı da kapsayan diğer demans çalışmalarıyla birleştirildiğinde (n=6.888) plasebo grubundaki mortalite sıklığının rakamsal olarak donepezil hidroklorür grubundaki mortalite sıklığını aştığı görülmüştür.

Bu ilaç laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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 (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 antikolinerjik 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-blokör 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 dikkâtli 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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyM0Fyak1UYnUyM0FyYnUyZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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.

ALZANCER 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 arttırımı 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100) ve seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)].

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın: Soğuk algınlığı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyM0Fyak1UYnUyM0FyYnUyZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 ülserler ve 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 yolu hastalıkları:
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: Düşmeler dâhil kazalar

* Hastaların senkop veya nöbet için incelenmesinde kalp bloğu veya sinüs ritminde uzun

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyM0Fyak1UYnUyM0FyYnUyZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

duraklama olasılığı düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
** Halüsinasyonlar, anormal rüyalar, kabuslar, ajitasyon ve agresif davranışlar ile ilgili bildirimler doz azaltılması ya da tedaviye son verilmesi ile çözümlenmiştir.
*** Açıklanamayan karaciğer disfonksiyonu durumunda ALZANCER tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.
**** Rabdomiyolizin Nöroleptik Malign sendromundan bağımsız olarak ve donepezil başlanması ya da doz artışı ile yakın ve geçici ilişki halinde oluştuğu 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 kolinesteraz 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 1.000 kat daha güçlü bir inhibitörüdür.

Alzheimer tipi demans hastalığı
Alzheimer tipi demanslı hastaların katıldığı klinik çalışmalarda 5 mg veya 10 mg'lık

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyM0Fyak1UYnUyM0FyYnUyZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 (bir bilişsel performans ölçümü), hasta yakınından gelen bilgiler dahilinde klinisyenin görüşmeye dayalı değişiklik izlenimi (CIBIC+-global fonksiyonları ölçer), Klinik Demans Ölçüm Skalasının Günlük Yaşam Aktiviteleri Alt skalası (CDR-sosyal ortamlardaki, evdeki, hobilerindeki ve kişisel bakımdaki becerileri ölçer).
Aşağıda listelenen özelliklere uyan hastalar tedaviye cevap vermiş kabul edilmişlerdir.

Cevap=ADAS-Cog'da en az 4 puanlı gelişme
CIBIC+'da kötüleşme olmaması
Klinik Demans Ölçüm Skalasının Günlük Yaşam Aktiviteleri Alt skalası'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 yaklaşılmasıyla sonuçlanır. Tedaviye başlandıktan sonra 3 hafta içinde yaklaşık kararlı duruma ulaşılır. Bir kere kararlı duruma ulaşıldıktan sonra, plazmadaki donepezil hidroklorür konsantrasyonları ve onunla ilgili farmakodinamik aktivite

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyM0Fyak1UYnUyM0FyYnUyZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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-desmetildonepezilin plazma proteinlerine bağlanması bilinmemektedir. Donepezil hidroklorürün muhtelif vücut dokularına dağılması kesin şekilde incelenmemiştir. Bununla birlikte, sağlıklı erkek gönüllülerde yapılan bir kütle dengesi incelemesinde C^{14}-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. ^{14}C-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-oksid (%9), 5-O-desmetil donepezil (%7), 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 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, donepezilin kararlı durum konsantrasyonunda artış gözlenmiştir; EAA ortalamasında %48, C_{maks} ortalamasında %39 (bkz. Bölüm 4.2).

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

Bu belge, güvenli elektronik imzalı ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyM0Fyak1UYnUyM0FyYnUyZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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 gözlemlenmiştir 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

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Fast flo laktoz spray dried 250 (inek sütü kaynaklı)
Mısır nişastası
Hidroksi propil selüloz
Mikrokristalin selüloz PH 102
Magnezyum stearat

Film kaplama materyali (Opadry White YS-1-7003) içeriği:
Polietilen glikol
Polisorbat 80
Hipromelloz
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PE/PVDC-Al folyo blister ambalajlarda 28 film kaplı tablet içeren kutularda sunulmuştur.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyM0Fyak1UYnUyM0FyYnUyZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

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

'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye/İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Faks: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2017/71

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.2008
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56YnUyM0Fyak1UYnUyM0FyYnUyZ1Ax Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys