

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Donepezil Actavis 5 og 10 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dónopezílhýdróklóríðeinhýdrat sem jafngildir 5 mg eða 10 mg af dónopezílhýdróklóríði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Donepezil Actavis 5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 92,5 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Donepezil Actavis 10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 185 mg af laktósa (sem laktósaeinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Donepezil Actavis 5 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, kringlóttar, tvíkúptar merktar „DZ 5“ öðrum megin.

Donepezil Actavis 10 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósgular, kringlóttar, tvíkúptar merktar „DZ 10“ öðrum megin.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Donepezil Actavis er ætlað til einkenameðferðar á vægum til meðalsvæsum Alzheimers vitglöpum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

##### *Fullorðnir/aldraðir*

Upphafsskammtur er 5 mg einu sinni á dag. Halda skal 5 mg skammti á dag óbreyttum í a.m.k. einn mánuð til að unnt sé að meta fyrstu klínísku áhrif meðferðarinnar svo og til að ná stöðugri þéttni dónopezílhýdróklóríðs.

Þegar klínískt mat hefur verið lagt á meðferð fyrsta mánuðinn með 5 mg/dag má auka skammtinn af Donepezil Actavis í 10 mg einu sinni á dag.

Hæsti ráðlagði dagsskammtur er 10 mg.

Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir með stærri skammta en 10 mg/dag.

Meðferð skal hafin og með henni fylgst af lækni sem hefur reynslu í greiningu og meðferð við Alzheimers vitglöpum. Greining sjúkdómsins skal gerð samkvæmt viðurkenndum leiðbeiningum (t.d. DSM IV, ICD 10). Meðferð með dónopezíli skal aðeins hafin ef umönnunaraðili er til staðar til þess að fylgjast reglulega með töku lyfsins fyrir sjúklinginn. Viðhaldsmeðferð má halda áfram eins lengi og ávinningur er af henni fyrir sjúklinginn. Því skal endurmeta klínískan ávinning dónopezíls reglulega.

Íhuga á að hætta meðferðinni ef ekki sjást lengur merki þess að hún hafi klínísk áhrif.

Ekki er hægt að sjá fyrir um svörun hvers einstaklings við dónopezíli.

Þegar lyfjameðferð er hætt dregur smám saman úr þeim gagnlegu áhrifum sem komu fram við notkun donepezíls.

#### *Skert nýrna- og lifrarstarfsemi*

Fylgja má svipuðum skammtaleiðbeiningum fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi vegna þess að slík skerðing hefur ekki áhrif á úthreinsun donepezílhýdróklóríðs.

Væg til miðlungs alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi getur hugsanlega aukið útsetningu (sjá kafla 5.2), því á að breyta skömmtum með tilliti til einstaklingsbundins þols.

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um sjúklinga með alvarlega lifrabilun.

#### ***Börn og unglingar***

Ekki er mælt með notkun Donepezil Actavis fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára.

#### Lyfjagjöf

Donepezil Actavis á að taka inn að kvöldi rétt fyrir svefn.

Ef fram koma svefnraskanir, meðal annars óeðlilegir draumar, martraðir eða svefnleysi (sjá kafla 4.8) má íhuga að taka Donepezil Actavis inn að morgni.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu, píperidínafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Notkun donepezíls hjá sjúklingum með vitglöp af völdum Alzheimerssjúkdóms á háu stigi, vitglöp af öðrum orsökum eða skert minni af öðrum orsökum (t.d. aldurstengd vitglöp) hefur ekki verið rannsökuð.

#### *Svæfingar*

Vegna þess að Donepezil Actavis er kólnesterasahemill mun það að öllum líkindum auka vöðvaslakandi verkun súxametón-lyfja (succinylcholine-type) meðan á svæfingu stendur.

#### *Hjarta-og æðakerf:*

Lyfjafræðileg verkun kólnesterasahemla getur valdið spennuáhrifum skreyjtaugar (vasotonic effects) á hjartaslátt (t.d. valdið hæglætti).

Líkur á þessari verkun skipta einkum máli fyrir sjúklinga með sjúkan sínushnútt (sick-sinus syndrome) eða aðrar ofanslegilsleiðsluflunir í hjarta eins og t.d. gúls- og gáttarrof (sinoatrial block) og gáttasleglarof.

Greint hefur verið frá tilvikum um yfirlið og krampa. Við rannsókn á slíkum sjúklingum er mælt með því að hugað sé að leiðnitruflun í hjarta (heart block) og löngum gúlshléum (sinusal pauses).

Greint hefur verið frá tilvikum um lengt QTc-bil og *torsade de pointes* eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.5 og 4.8). Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa áður fengið eða eru með fjölskyldusögu um lengt QTc-bil, hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem hafa áhrif á QTc-bilið, eða hjá þeim sem eru með undirliggjandi hjartasjúkdóm (t.d. ómeðhöndlaða hjartabilun, nýlegt hjartadrep, hægtaktruflanir (bradyarrhythmias)), eða ójafnvægi á blóðsöltum (blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun). Nauðsynlegt getur verið að hafa klínískt eftirliti (hjartalínurit).

#### *Meltingarfæri*

Fylgjast skal með einkennum magasárs hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá magasár, t.d. hjá þeim, sem hafa sögu um magasár eða sjúklingum, sem samhliða taka inn bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID). Í klínískum rannsóknum með donepezíli kom hins vegar ekki fram aukin tíðni hvorki magasára né blæðinga í meltingarvegi, í samanburði við lyfleysu.

### *Þvag- og kynfæri*

Þótt það hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum með dónepézíli geta kólínísk efni valdið þvaglátsteppu.

### *Taugakerfi*

Krampar: Kólínísk efni eru talin geta valdið almennum krömpum.

Krampar geta hinsvegar einnig verið merki um Alzheimerssjúkdóm.

Kólínísk efni geta hugsanlega orsakað eða aukið utanstrýtueinkenni (extrapyramidal symptoms).

*Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS))*: Illkynja sefunarheilkenni er ástand sem getur orðið lífshættulegt og einkennist af ofurhita, vöðvastjarfa, einkennum frá ósjálfráða taugakerfinu, breyttu meðvitundarstigi og hækkuðu gildi kreatínfosfókínasa í sermi. Örsjaldan hefur verið greint frá illkynja sefunarheilkenni í tengslum við notkun dónepézíls, einkum hjá sjúklingum sem samhliða fá geðrofslyf. Meðal annarra einkenna geta verið mýóglóbín í þvagi (rákvöðvalýsa) og bráð nýrnabilun. Ef sjúklingurinn fær einkenni sem benda til illkynja sefunarheilkennis eða óútskýrðan háan hita án annarra klínískra einkenna þess á að hætta notkun lyfsins.

### *Lungu*

Vegna kólínískrar virkni kólínesterasahemla skal gæta varúðar við notkun þeirra hjá sjúklingum með sögu um astma eða lungnateppu (obstructive pulmonary disease).

Forðast skal notkun dónepézíls samhliða öðrum asetýlkólínesterasahemlum eða efnum sem örva eða hemla kólínvirka kerfið.

### *Alvarleg lifrabilun*

Ekki eru fyrirliggjandi neinar upplýsingar um sjúklinga með alvarlega lifrabilun.

### ***Dánartíðni í klínískum rannsóknum á æðavitglöpum.***

Þrjár klínískar rannsóknir sem stóðu yfir í 6 mánuði voru framkvæmdar hjá einstaklingum sem uppfylltu NINDS-AIREN skilyrðin fyrir sennileg eða hugsanleg æðavitglöp (VaD).

NINDS-AIREN skilyrðin eru ætluð til að auðkenna/greina sjúklinga, vegna þess að vitglöp virðast eingöngu orsakast af æðakerfi og til að útiloka sjúklinga með Alzheimers vitglöp.

Í fyrstu rannsókninni var dánartíðnin 2/198 (1,0%) við meðferð með 5 mg dónepézílhýdróklóríði, 5/206 (2,4%) við meðferð með 10 mg dónepézílhýdróklóríði og 7/199 (3,5%) við lyfleysumeðferð.

Í annarri rannsókninni var dánartíðnin 4/208 (1,9%) við meðferð með 5 mg dónepézílhýdróklóríði, 3/215 (1,4%) við meðferð með 10 mg dónepézílhýdróklóríði og 1/193 (0,5%) lyfleysumeðferð.

Í þriðju rannsókninni var dánartíðnin 11/648 (1,7%) við meðferð með 5 mg dónepézílhýdróklóríði og 0/326 (0%) við lyfleysumeðferð. Dánartíðni samtals fyrir dónepézílhýdróklóríð-hópinn í rannsóknum þremur (1,7%) er tölulega hærri en í lyfleysuhópnum (1,1%), en munurinn er þó ekki klínískt marktækur.

Meirihluti dauðsfallanna hjá sjúklingum sem fengu meðferð með annaðhvort dónepézílhýdróklóríði eða lyfleysu er sennilega vegna allmargra æðatengdra orsaka, sem búast má við hjá þessum aldraða sjúklingahópi með undirliggjandi æðasjúkdóma.

Greining á alvarlegum ekki banvænum og banvænum æðatilfellum sýna engan mun í tíðni á milli hópa sem fengu meðferð með dónepézílhýdróklóríði og lyfleysu.

Í sameiginlegum rannsóknum á Alzheimerssjúkdómi (n = 4146) ásamt því þegar niðurstöður rannsóknanna voru sameinaðar öðrum rannsóknum á vitglöpum, þ.m.t. æðavitglapa-rannsóknunum (samaltals n = 6888), var dánartíðnin í lyfleysuhópnum hærri en töluleg dánartíðni í dónepézílhýdróklóríð-hópnum.

### Hjálparefni

#### *Laktósi*

*Laktósa óþol*: Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Dónepezílhýdróklóríð og/eða umbrotsefni þess hindra ekki umbrot teófýllíns, warfaríns, címetidíns og digoxíns hjá mönnum. Samhliðanotkun digoxíns eða címetidíns hefur ekki áhrif á umbrot dónepezílhýdróklóríðs. Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt, að cytókróm P450 ísóensímín 3A4 og í minna mæli 2D6, taka þátt í umbrotum dónepezíls. Rannsóknir á milliverkunum, sem gerðar hafa verið *in vitro* sýna, að ketókónazól, sem hamlar CYP3A4 og kínidín, sem hamlar CYP2D6, hamla umbrotum dónepezíls. Þau eins og aðrir CYP3A4 hemlar svo sem ítrakónazól og erytrómýcín og CYP2D6 hemlar svo sem flúoxetín geta því hamlað umbrotum dónepezíls.

Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók ketókónazól meðalþéttni dónepezíls um 30%. Ensímhvetjandi efni, eins og rífampicín, fenýtóín, karbamazepín og alkóhól, geta lækkað blóðþéttni dónepezíls. Vegna þess að ekki er vitað hversu mikil hamlandi eða hvetjandi verkunin er, skal fara varlega við samhliðanotkun þessara lyfja. Dónepezílhýdróklóríð getur hugsanlega haft áhrif á verkun andkólínvirkra lyfja.

Jafnframt eru samverkandi áhrif hugsanleg við samhliðameðhöndlun með efnum eins og t.d. súxametóni (succinylcholine), öðrum vöðvaslakandi/-lamandi efnum, kólínvirkum lyfjum eða beta-blokkum, sem hafa áhrif á leiðni hjartans.

Greint hefur verið frá tilvikum um lengt QTc-bil og *torsade de pointes* vegna dónepezíls. Gæta skal varúðar þegar dónepezíl er notað ásamt öðrum lyfjum sem vitað er að lengja QTc-bilið og nauðsynlegt getur verið að hafa klínískt eftirlit (hjartalínurit). Sem dæmi má telja:

Lyf við hjartsláttartruflunum, flokkur IA (t.d. quinidín)

Lyf við hjartsláttartruflunum, flokkur III (t.d. amíódarón, sótalól)

Ákveðin þunglyndislyf (t.d. cítalópram, escítalópram, amitriptylín)

Önnur geðrofslyf (t.d. fenotíazinafleiður, sertindól, pimozíd, zíprasídon)

Ákveðin sýklalyf (t.d. claritrómýcín, erytrómýcín, levofloxacín, moxifloxacín)

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Ekki eru fyrirliggjandi neinar klínískar upplýsingar um áhrif dónepezíls á meðgöngu kvenna.

Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt fram á vanskapandi áhrif en hafa sýnt fram á eiturvekanir á fóstur og afkvæmi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Donepezil Actavis á því ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

##### Brjóstgjöf

Dónepezíl skilst út í mjólk hjá rottum. Ekki er vitað hvort dónepezílhýdróklóríð skilst út í brjóstamjólk kvenna og engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá konum með barn á brjósti.

Konur sem nota dónepezíl eiga því ekki að hafa barn á brjósti.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Donepezil hefur væg til miðlungs mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vitglöp geta dregið úr hæfni manna til aksturs eða stjórnunar véla.

Dónepezíl getur auk þess valdið þreytu, svima og vöðvakrömpum, einkum í upphafi meðferðar eða við skammtahækkun. Hæfni sjúklinga sem nota dónepezíl til að halda áfram að aka og stjórna flóknum vélum skal metin reglulega af þeim lækni sem stjórnar meðferðinni.

#### 4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir eru niðurgangur, vöðvakrampar, þreyta, ógleði, uppköst og svefnleysi.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá oftast en í einstökum tilvikum eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðniflokkar er skilgreindir sem: mjög algengar (>1/10), algengar (>1/100 til <1/10), sjaldgæfar (>1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (>1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Kvef				
Efnaskipti og næring		Lystarleysi				
Geðræn vandamál		Ofskynjanir <sup>2</sup> Æsingur <sup>2</sup> Árásarhneigð <sup>2</sup> Óeðlilegir draumar og martraðir <sup>2</sup>				Aukin kynhvöt Aukin kynhneigð
Taugakerfi		Yfirlið <sup>1</sup> Sundl Svefnleysi	Krampar <sup>1</sup>	Utanstrýtu-einkenni	Illkynja sefunar-heilkenni	Hliðarsveigja á hrygg (pleurothotonus) (Písa heilkenni)
Hjarta			Hægsláttur	Gúls- og gáttarleiðslurof Gáttasleglarof		Margbreytilegur sleglahraðsláttur þ.m.t. <i>torsade de pointes</i> Lengt QT-bil á hjartalínuriti
Meltingarfæri	Niðurgangur Ógleði	Uppköst Óþægindi í kviðarholi	Blæðingar frá meltingarvegi Maga- og skeifugarnarsár Ofseyting af munnvatni			
Lifur og gall				Skert lifrarstarfsemi þ.m.t. lifrabólga <sup>3</sup>		
Húð og undirhúð		Útbrot Klái				
Stoðkerfi, bandvefur og bein		Vöðvakrampar			Rákvöðvalýsa <sup>4</sup>	
Nýru og þvaggfæri		Þvagleki				
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Höfuðverkur	Þreyta Verkir				
Rannsóknaniðurstöður			Smávægileg aukning á sermisþéttni			

			vöðvakreatínkín asa			
Áverkar og eitranir		Slys þ.m.t. byltur				

<sup>1</sup> Þegar sjúklingar sem hafa fengið krampa eða liðið hefur yfir eru rannsakaðir þarf að hafa í huga möguleikann á leiðnitruflun í hjarta eða löngum gúlshléum (sinusal pauses) (sjá kafla 4.4).

<sup>2</sup> Ofskynjanir, óeðlilegir draumar, martraðir, æsingur og árásarhneigð hafa gengið til baka þegar skammtar hafa verið lækkaðir eða meðferð hætt.

<sup>3</sup> Ef skert lifrarstarfsemi af óþekktri orsök kemur fram á að íhuga að hætta notkun Donepezil Actavis.

<sup>4</sup> Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu óháð illkynja sefnarheilkenni (neuroleptic malignant syndrome) í nánum tímanlegum tengslum við upphaf donepezil meðferðar eða aukningu skammta.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

Talið er að meðaltalsskammtur af dónopezílhýdróklóríði, sem veldur dauða við inntöku á stökum skammti sé 45 mg/kg hjá músum og 32 mg/kg hjá rottum, en það svarar til annars vegar um 225-földum og hins vegar 160-földum hámarks dagsskammti hjá mönnum, 10 mg á dag.

Komið hafa fram skammtaháð einkenni um kólínvirka örvun hjá dýrum, sem voru m.a. skerðing ósjálfráðra hreyfinga, útafliggjandi staða (prone position), reikult göngulag, táraseyting, rykkjakrampar (clonic convulsions), öndunarslæving, aukin munnvatnsmyndun, ljósopsþrenging, vöðvatitringur og lækkað hitastig líkamsyfirborðs.

Ofskömmun kólínesterasahemla getur leitt til kólínvirknikreppu, sem einkennist af verulegri ógleði, uppköstum, aukinni munnvatnsmyndun, aukinni svitamyndun, hægum hjartslætti, lágþrýstingi, öndunarslævingu, losti og krömpum. Aukinn vöðvaslappleiki er hugsanlegur og getur leitt til dauða nái hann til vöðva í öndunarfærum.

Eins og ávallt við ofskömmun skal beita almennri stuðningsmeðferð.

Nota má tertíer andkólínvirk efni eins og t.d. atrópín sem móteitur við dónopezíl ofskömmun.

Mælt er með gjöf atrópínsúlfats í bláæð í því magni sem þarf til að verkun fáiast: upphafsskammtur 1,0 – 2,0 mg er gefinn í bláæð og síðan eru skammtar ákvarðaðir í samræmi við klínísku svörum.

Eftir gjöf annarra kólínlíkra efna samhliða kvarterum andkólínvirkum efnum eins og t.d.

glýkópýrróláti hafa afbrigðileg áhrif á blóðþrýsting og hjartsláttartíðni komið fyrir.

Ekki er vitað hvort hægt er að fjarlægja dónopezílhýdróklóríð og/eða umbrotsefni þess með skilun (blóðskilun, kviðskilun eða blóðsún).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við heilabilun; Kólínesterasahemlar: ATC flokkur: N 06 D A 02.

#### Verkunarháttur

Dónopezílhýdróklóríð er sértækur og afturkræfur hemill asetýlkólínesterasa, sem er ríkjandi kólínesterasi í heila. Dónopezílhýdróklóríð er *in vitro* meira en 1.000 sinnum virkari hemill á þetta ensím en bútýrýlkólínesterasi, ensím sem einkum finnst utan miðtaugakerfisins.

Alzheimers vitglöp

Hjá sjúklingum með vitglöp af völdum Alzheimerssjúkdóms sem tóku þátt í klínískum rannsóknum olli gjöf stakra 5 mg og 10 mg skammta á dag af dónopezíli annars vegar 63,6% hömlun og hins vegar 77,3% hömlun á asetýlkólínesterasavirkninni við jafnvægi við mælingu eftir skömmtun (mælt í hinnum rauðra blóðkorna). Komið hefur í ljós að hömlun dónopezílhýdróklóríðs á asetýlkólínesterasa (AChE) í rauðum blóðkornum er í fullu samræmi við breytingarnar sem verða á „ADAS-Cog“, en það er næmur mælikvarði sem rannsakar valdar hliðar vitsmuna. Hæfni dónopezílhýdróklóríðs til að breyta undirliggjandi taugameinafræði hefur ekki verið rannsökuð. Því er ekki hægt að gera ráð fyrir að Donepezil Actavis geti haft áhrif á framvindu sjúkdómsins.

Árangur dónopezíl meðferðar við Alzheimers vitglöpum var kannaður í fjórum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, 2 stóðu í 6 mánuði og 2 stóðu í ár.

Í 6 mánaða klínísku rannsókninni var gerð úttekt í lok meðferðartímans með dónopezíli þar sem notaðir voru þrjár staðlar við mat á verkun: ADAS-Cog (til að mæla vitsmunalega hæfni), klínískar viðræður (Clinician Interview Based Impression of Changes with Caregiver Input) m.t.t. hugsanlegra breytinga með aðstoð nákominna aðila eða umönnunaraðila (mælikvarði á almenna hæfni) svo og mælikvarði á klínísku vitsmunalega hnignun með tilliti til daglegrar virkni (metur hæfni til þátttöku í félagslegum samskiptum, á heimili, við tómsundur svo og eigin umönnun).

Þeir sjúklingar, sem uppfylltu eftirtaldir kröfur, voru taldir hafa svarað meðferð

Svörun = Bætt ADAS-Cog um a.m.k. 4 punkta.

Engin versnun á CIBIC (Clinician Interview Based Impression of Changes).

Engin versnun á daglegri virkni miðað við mælingar á klínískri skilvitlegri hæfni.

	% svörun	
	Hópur sem til stóð að meðhöndla n = 365	Hópur sem tókst að leggja mat á n = 352
Lyfleysuhópur	10%	10%
Dónopezílhýdróklóríð 5 mg hópur	18%*	18%*
Dónopezílhýdróklóríð 10 mg hópur	21%*	22%**

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

Dónopezíl sýnir skammtaháða tölfræðilega marktæka aukningu á hlutfalli þeirra sjúklinga, sem teljast svara meðferð.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Hámarksþéttni í plasma næst u.þ.b. 3 – 4 klst. eftir inntöku. Þéttni í plasma og flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) aukast í réttu hlutfalli við skammtastærð. Helmingunartími (terminal disposition half-life) er um 70 klst. og við gjöf endurtekinna stakra daglegra skammta næst stöðug þéttni smám saman. Stöðug þéttni næst nánast innan 3 vikna eftir að meðferð hefst.

Eftir að stöðugri þéttni hefur verið náð verða aðeins litlar breytingar á plasmáþéttni dónopezílhýdróklóríðs svo og samsvarandi lyfhrifum yfir daginn.

Fæðuneysla hefur ekki áhrif á frásög dónopezílhýdróklóríðs.

### Dreifing

Um 95% af dónopezílhýdróklóríði er bundið plasmapróteinum hjá mönnum.

Binding virka umbrotsefnisins 6-O-desmetýldónopezíls við plasmaprótein er óþekkt.

Dreifing dónopezílhýdróklóríðs í hina ýmsu vefi líkamans hefur ekki verið rannsökuð til hlítar.

Í rannsókn sem gerð var á heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum var hins vegar ekki unnt að gera grein fyrir um 28% af gefnum skammti 240 klst. eftir inntöku staks 5 mg skammts af <sup>14</sup>C-merktu dónopezílhýdróklóríði. Þetta bendir til þess að dónopezílhýdróklóríð og/eða umbrotsefni þess séu lengur en 10 daga í líkamanum.

#### Umbrot/brotthvarf

Dónopezílhýdróklóríð útskilst með þvagi bæði óbreytt og umbrotið fyrir tilstilli cytókróm P450 kerfisins í mörg umbrotsefni sem ekki hafa öll verið greind. Eftir gjöf eins 5 mg skammts af <sup>14</sup>C-merktu dónopezílhýdróklóríði mældist geislavirkni í plasma, tilgreind sem hundradshluti af gefnum skammti, aðallega sem óbreytt dónopezílhýdróklóríð (30%), 6-O-desmetýldónopezíls (11% - eina umbrotsefnið sem hefur svipaða verkun og dónopezílhýdróklóríð), dónopezíl-cis-N-oxíð (9%), 5-O-desmetýldónopezíl (7%) og sem glúkúróníðsamtengt 5-O-desmetýldónopezíl (3%).

Um 57% af heildarmagni geislavirks efnis sem gefið var fannst í þvagi (17% sem óbreytt dónopezíl) og 14,5% í hægðum, sem bendir til þess að brotthvarf lyfsins verði aðallega með umbrotum og útskilnaði í þvagi.

Ekkert bendir til þess að dónopezílhýdróklóríð og/eða eitthvert umbrotsefna þess fari um lifrar-þarma hringrás.

Helmingunartími dónopezíls í plasma er um 70 klst.

Kyn, kynþáttur og reykingar hafa engin marktæk klínísk áhrif á plasmaþéttni dónopezílhýdróklóríðs. Lyfjahlvörf dónopezíls hafa hvorki verið rannsökuð formlega hjá öldruðum, heilbrigðum einstaklingum né hjá þeim, sem hafa Alzheimer-sjúkdóm eða þeim sem hafa æðavitglöp.

Plasmagildi eru hins vegar að meðaltali nánast þau sömu og hjá heilbrigðum, ungum sjálfboðaliðum. Jafnvægisþéttni í blóði jókst hjá sjúklingum með vægt til meðalskerta lifrarstarfsemi, flatarmál undir blóðþéttnitímaferli (AUC) að meðaltali um 48% og C<sub>max</sub> að meðaltali um 39% (Sjá kafla 4.2).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Umfangsmiklar rannsóknir á dýrum hafa sýnt að þetta efni hefur fáar aðrar verkanir en þær lyfjafræðilegu verkanir sem leitað er eftir og er það í samræmi við örvandi kólínvirka verkun þess (sjá kafla 4.9). Dónopezíl olli í tilraunum hvorki stökkbreytingum í bakteríum né spendýrafrumum. Nokkur litningasundrandi (clastogenic) áhrif komu fram *in vitro* en aðeins við þéttni sem nálgast þá sem augljóslega hefur eitrunaráhrif í frumunum og sem er meira en 3.000 sinnum hærri en stöðug plasmaþéttni. Engin litningasundrandi áhrif eða önnur merki um eitunaráhrif á erfðaeefni komu fram í *in vivo* smákjarnalíkani í músum. Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum leiddu ekki í ljós nein æxlisvaldandi áhrif hvorki í rottum né músum.

Dónopezílhýdróklóríð hafði engin áhrif á frjósemi hjá rottum og olli hvorki fósturskemmdum í rottum né kaninum. Hins vegar jukust andvana fæðingar lítilsháttar og lífslíkur unga minnkuðu einnig lítilsháttar, þegar lyfið hafði verið gefið ungafullum rottum í 50-földum þeim skömmtum, sem ætlaðir eru mönnum (sjá kafla 4.6).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

*Töflukjarni:*

Laktósaeinhýdrat

Maíssterkja

Örkristallaður sellulósi

Magnesíumsterat

*Töfluhúð:*

Pólývínýlalkóhól

Makrógól 3350

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)



Gult járnnoxíð E172 (aðeins í 10 mg töflum)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/álþynnur

Töfluglas (pólýethýlen) með smelluloki (pólýethýlen)

*Pakkningastærðir:*

Þynnur: 7, 28, 30, 50, 50, x 1, 56, 60, 84, 98, 100, 120 filmuhúðaðar töflur.

Töfluglas: 28, 30, 100 og 250 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Ísland

Sími 550 3300

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

IS/1/09/047/01-02

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. janúar 2010.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. desember 2014.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

6. febrúar 2024.