

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Donepezil Actavis, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Donepezil Actavis, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg või 10 mg donepesiilvesinikkloriidi.

INN. *Donepezilum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Donepezil Actavis 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 92,5 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Donepezil Actavis 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 185 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Donepezil Actavis 5 mg õhukese polümeerikattega tablett on valge, ümmargune ja kaksikkumer, ühel poolel graveering 'DZ 5'.

Donepezil Actavis 10 mg õhukese polümeerikattega tablett on kahvatu-kollane, ümmargune ja kaksikkumer, ühel poolel graveering 'DZ 10'.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Alzheimeri tõvest tingitud kerge kuni mõõduka dementsuse sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud/eakad

Ravi alustatakse 5 mg ööpäevas (annustamine üks kord ööpäevas). Annustamist 5 mg ööpäevas tuleb jätkata vähemalt üks kuu, et oleks võimalik hinnata ravi esimesi kliinilisi toimeid ning et oleks võimalik saavutada donepesiilvesinikkloriidi püsikontsentratsioone. Pärast ühekuulise ravi kliinilist hindamist annusega 5 mg ööpäevas, võib donepesiilvesinikkloriidi annust suurendada 10 mg-ni ööpäevas (annustamine 1 kord ööpäevas). Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 10 mg. Suuremaid annuseid kui 10 mg ööpäevas ei ole kliinilistes uuringutes uuritud.

Ravi peab alustama ja kontrollima arst, kellel on kogemusi Alzheimeri dementsuse diagnoosimises ja ravis. Diagnoos tuleb panna vastavalt aktsepteeritud ravijuhistele (nt DSM IV, RHK 10). Ravi donepesiiliga tohib alustada ainult siis, kui on olemas hooldaja, kes regulaarselt jälgib patsiendi ravimi võtmist. Säilitusravi võib jätkata nii kaua, kuni patsiendil kestab terapeutiline toime. Seepärast tuleks donepesiili kliinilist kasu regulaarselt uuesti hinnata.

Ravi lõpetamist tasub kaaluda siis, kui terapeutilist efekti enam ei esine. Individuaalset ravivastust donepesiilile ette arvata ei ole võimalik.

Pärast ravi lõpetamist esineb järk-järguline donepesiili toime vähenemine.

Annuste jaoks, mis ei ole saavutatavad/kasutatavad selle tugevusega, on olemas sama ravimi teised tugevused.

Neeru- ja maksakahjustus

Neerukahjustusega patsientidel võib järgida samasugust annustamisskeemi, kuna see seisund ei mõjuta donepesiilvesinikkloriidi kliirensit.

Seoses toime võimaliku suurenemisega kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral (vt lõik 5.2), tuleb annuse suurendamine läbi viia vastavalt individuaalsele taluvusele. Andmed kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel puuduvad.

Lapsed

Donepezil Actavis't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel.

Manustamisviis

Donepezil Actavis't tuleb manustada suukaudselt öhtuti enne magamaminekut.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, piperidiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Donepesiili kasutamist raske Alzheimeri tõvest tingitud dementsusega, muud tüüpi dementsusega või muud tüüpi mäluhäiretega (nt vanusest sõltuv kognitiivsete võimete langus) patsientidel ei ole uuritud.

Anesteesia

Donepesiil kui koliinesteraasi inhibiitor tõenäoliselt võimendab suksinüülkoliini-tüüpi müorelaksatsiooni anesteesia ajal.

Kardiovaskulaarsed seisundid

Oma farmakoloogilise toime tõttu võivad koliinesteraasi inhibiitorid avaldada südamele vagotoonilist toimet (nt tekitada bradükardiat). Selle toime tõenäosus on oluline „siinussõlme nõrkuse sündroomiga” või mõne muu supraventrikulaarse südame ülejutehäirega, nagu sinuatriaals- või atrioventrikulaarblokaad, patsientidel.

On olnud teateid minestamisest ja krampide tekkest. Selliste patsientide uurimisel tuleb arvestada südame blokaadi või pikkade siinuspauside tekke võimalusega.

Gastrointestinaalsed seisundid

Kõrge haavandi tekkeriskiga patsiente, nt neid, kellel anamneesis on esinenud haavand või neid, kes saavad mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA), tuleb sümptomite tekke osas jälgida. Siiski ei näidanud kliinilised uuringud donepesiiliga sarnaselt platseebole mitte mingit tõusu ei peptilise haavandtõve ega gastrointestinaalse verejooksu juhtudes.

Suguelundid ja kuseteed

Kuigi donepesiili kliinilistes uuringutes seda ei täheldatud, võivad kolinomimeetikumid põhjustada põiest uriini äravoolu takistust.

Neuroloogilised seisundid

Krambid: Arvatakse, et kolinomimeetikumid võivad põhjustada generaliseerunud krampe. Samas võib suurenenud krambivalmidus olla ka Alzheimeri tõve avaldus.

Kolinomimeetikumid võivad süvendada või esile kutsuda ekstrapüramidaalseid sümptome.

Maliigne neuroleptiline sündroom (Neuroleptic Malignant Syndrome - NMS)

Donepesiili kasutamisel on väga harva teatatud NMS-st, potentsiaalselt eluohtlikust seisundist, mida iseloomustavad hüpertermia, lihasjäikus, autonoomne ebastabiilsus, teadvuse muutused ja kreatiinfosfokinaasi tasemete tõus seerumis, eriti patsientidel, kes samaaegselt saavad ka antipsühhootikume. Lisaks võivad ilmned müoglobinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Kui patsiendil tekivad NMS-ile viitavad nähud ja sümptomid, või tekib seletamatu kõrge palavik ilma täiendava kliinilise NMS-i pildita, tuleb ravi lõpetada.

Pulmonaalsed seisundid

Tänu kolinomimeetilistele toimetele, tuleb koliinesteraasi inhibiitoreid astma või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse anamneesiga patsientidele välja kirjutada ettevaatusega.

Donepesiili samaaegset manustamist teiste atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoritega, kolinergilise süsteemi agonistide või antagonistidega tuleb vältida.

Raske maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Laktoosi talumatus

See ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidefitsiit või glükoos-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit võtta.

Suremus vaskulaarse dementsuse kliinilistes uuringutes

Viidi läbi kolm 6-kuulist kliinilist uuringut, kus uuriti isikuid, kes vastasid tõenäolise või võimaliku vaskulaarse dementsuse (VaD) suhtes NINDS-AIREN kriteeriumidele. NINDS-AIREN kriteeriumid on mõeldud tuvastamiseks patsiente, kelle dementsuse põhjuseks on vaid vaskulaarsed põhjused ning välistamiseks Alzheimeri tõvega patsiendid. Esimeses uuringus oli suremuse määr 5 mg donepesiilvesinikkloriidiga 2/198 (1,0%), 10 mg donepesiilvesinikkloriidiga 5/206 (2,4%) ja platseeboga 7/199 (3,5%). Teises uuringus oli suremuse määr 5 mg donepesiilvesinikkloriidiga 4/208 (1,9%), 10 mg donepesiilvesinikkloriidiga 3/215 (1,4%) ja platseeboga 1/193 (0,5%). Kolmandas uuringus oli suremuse määr 5 mg donepesiilvesinikkloriidiga 11/648 (1,7%) ja platseeboga 0/326 (0%). Suremuse määr kolmes VaD uuringus kõikides donepesiilvesinikkloriidi saanute gruppides kokku (1,7%) oli arvuliselt suurem kui platseebogrupis (1,1%), kuigi see erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Suurem osa surmajuhtumeid nii donepesiilvesinikkloriidi kui ka platseebot saanud patsientidel tunduvad olevat erinevate vaskulaarsete põhjustega, mida võiks ka eeldada eelneva vaskulaarse haiguse olemasoluga eakate populatsioonis. Kõikide tõsiste mittefataalsete ja fataalsete vaskulaarsete juhtumite analüüs ei näidanud esinemissageduses mingit erinevust donepesiilvesinikkloriidi grupis võrreldes platseeboga.

Ühendatud Alzheimeri tõve uuringutes (n=4146) ja kui need Alzheimeri tõve uuringud ühendati teiste dementsuse uuringutega, kaasa arvatud vaskulaarse dementsuse uuringud (kokku n=6888), ületas platseebogrupi suremuse määr arvuliselt donepesiilvesinikkloriidi grupi oma.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Donepesiilvesinikkloriid ja/või mõni tema metaboliitidest ei inhibeeri inimestel teofüllüüni, varfariini, tsimetidiini või digoksiini metabolismi. Donepesiilvesinikkloriidi metabolismi ei mõjuta digoksiini või tsimetidiini samaaegne manustamine. *In vitro* uuringud on näidanud, et tsütokroom P450 isoensüümid 3A4 ja vähesel määral ka 2D6 on seotud donepesiili metabolismiga. *In vitro* läbi viidud ravimi koostoime uuringud näitavad, et ketokonasool ja kinidiin, mis on siis vastavalt CYP3A4 ja 2D6 inhibiitorid, inhibeervad donepesiili metabolismi. Seepärast võivad need ja teised CYP3A4 inhibiitorid, nagu itrakonasool ja erütromütsiin ning CYP2D6 inhibiitorid, nagu fluoksetiin, inhibeervad donepesiili metabolismi. Tervete vabatahtlikega uuringus tõstis ketokonasool keskmist donepesiili kontsentratsiooni ligikaudu 30%. Ensüümide indutseerijad, nagu rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin ja alkohol võivad vähendada donepesiili sisaldust. Kuna inhibeervad või indutseerivad

efekti tugevus ei ole teada, tuleb selliseid ravimite kombinatsioone kasutada ettevaatusega. Donepesiilvesinikkloriid võib sekkuda antikolinergilist aktiivsust omavate ravimite toimesse. On võimalik ka sünergistlik aktiivsus samaaegse ravi korral selliste ravimitega nagu suksinüülkoliin, teised neuromuskulaarse ülekande blokaatorid või kolinergilised agonistid või südame erutusjuhtesse toimivad beetablokaatorid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Adekvaatsed andmed donepesiili kasutamise kohta rasedatel puuduvad. Loomkatsed ei ole näidanud teratogeenset efekti, kuid on näidanud peri- ja postnataalset toksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele on teadmata. Donepezil Actavis't ei tohi raseduse ajal kasutada ilma tungiva vajaduseta.

Imetamine

Donepesiil eritub roti piima. Ei ole teada, kas donepesiilvesinikkloriid eritub inimese rinnapiima ning uuringud imetavate naistega puuduvad. Seepärast ei tohi donepesiili kasutavad naised last rinnaga imetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Donepezil Actavis'el on vähene või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

Dementsus võib kahjustada autojuhtimise suutlikkust või masinate käsitsemisoskust. Lisaks võib donepesiil indutseerida väsimust, pearinglust ja lihaskrampe eelkõige ravi alguses või annuste suurendamisel. Raviarst peab regulaarselt hindama donepesiili saava patsiendi võimet juhtida autot või käsitseda keerukaid masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on kõhulahtisus, lihaskrambid, väsimus, iiveldus, oksendamine ja unetus.

Kõrvaltoimeid, mis on esinenud rohkem kui üksikutel juhtudel, on kirjeldatud allpool organsüsteemi ja esinemissageduse alusel. Sagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>		Ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon			
<i>Ainevahetus ja toitumishäired</i>		Anoreksia			
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Hallutsinatsioonid** Agiteeritus** Agressiivne käitumine** Ebatavalised unenäod ja hirmu-unenäod**			
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Minestamine* Pearinglus Unetus	Krambid*	Ekstra-püramidaalsed sümptomid	Maliigne neuroleptiline sündroom
<i>Südame häired</i>			Bradükardia	Sinuaatriaalne blokaad	

				Atrio-ventrikulaarne blokaad	
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhulahtisus Iiveldus	Oksendamine Seedehäire	Seedetrakti verejooks Mao ja duodeenumi haavandid		
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>				Maksafunktsiooni häired, k.a hepatiit***	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Lööve Sügelus			
<i>Lihaskoe kahjustused</i>		Lihaskrambid			
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Kusepidamatus			
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Peavalu	Väsimus Valu			
<i>Uuringud</i>			Lihaste kreatiinkinaasi kontsentratsiooni vähene tõus seerumis		
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>		Õnnetusjuhtumid			

* Urides patsiente minestamise või krampide tekke suhtes, tuleb arvesse võtta südameblokaadi või pikkade siinuspauside tekke tõenäosust (vt lõik 4.4).

** Hallutsinatsioonid, ebatavalised unenäod, hirmu-unenäod, agiteeritus ja agressiivne käitumine on lahenenud annuse vähendamisel või ravi lõpetamisel.

*** Teadmata põhjusel tekkinud maksa funktsioonihäirete korral tuleb kaaluda Donepezil Actavis ravi ärajätmist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Hinnanguline donepesiilvesinikkloriidi keskmine surmav annus pärast ühekordset suukaudset manustamist hiirtele ja rottidele on vastavalt 45 mg/kg ja 32 mg/kg kohta või ligikaudu 225 ja 160 korda suurem kui soovitatav maksimaalne annus - 10 mg - inimesel ööpäevas. Loomadel on uuringute käigus täheldatud annusest sõltuvaid kolinergilise stimulatsiooni tunnuseid ja nendeks olid vähenenud spontaanne liikumine, lamav asend, taaruv kõnnak, pisaravool, kloonilised krambid, raskendatud hingamine, süljeeritus, mioos, fastsikulatsioon ja kehapinna temperatuuri langus.

Koliinesteraasi inhibiitorite üleannustamine võib viia kolinergilise kriisini, mida iseloomustavad tugev iiveldus, oksendamine, süljeeritus, higistamine, bradükardia, hüpotensioon, hingamisdepressioon,

kollaps ja krambid. Võimalik on ka suurenev lihasnõrkus ja see võib lõppeda surmaga, kui haaratud on hingamislihased.

Nagu iga üleannustamise korral, tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid. Antidoodina donepesiili üleannustamise korral võib kasutada tertsiaarseid antikolinergilisi aineid, nagu atropiin. Soovitatav on intravenoosne atropiinsulfaat, mis on vastavalt tiitritud: algannus 1,0...2,0 mg i.v., järgmised annused põhinevad kliinilisel vastusel.

Teiste kolinomimeetikumide koosmanustamisel kvaternaarse antikolinergikumidega, nagu glükopürrolaat, on registreeritud atüüpilisi vastuseid vererõhu ja südame löögisageduse osas. Ei ole teada, kas donepesiilvesinikkloriid ja/või selle metaboliidid on dialüüsi (hemodialüüs, peritoneaaldialüüs või hemofiltratsioon) abil organismist elimineeritavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Dementsusevastased ained; antikoliinesteraasid.
ATC-kood: N06DA02

Donepesiilvesinikkloriid on spetsiifiline ja pöörduv atsetüülkoliinesteraasi, ajus kõige levinuma koliinesteraasi, inhibiitor. Donepesiilvesinikkloriid on *in vitro* üle 1000 korra tugevama toimega inhibiitor kui butüürlkoliinesteraas – ensüüm, mis esineb peamiselt väljaspool kesknärvisüsteemi.

Alzheimeri tõvest tingitud dementsusega patsientidel, kes osalesid kliinilistes uuringutes, tekitas üks kord ööpäevas manustatud 5 mg või 10 mg donepesiili annus stabiilse atsetüülkoliinesteraasi aktiivsuse inhibeerumise (mõõdeti erütrotsüütide membraanides) 63,6% ja 77,3%, kui seda mõõdeti pärast annustamist. Atsetüülkoliinesteraasi (AChE) inhibeerimine erütrotsüütides donepesiilvesinikkloriidiga on näidanud korreleeruvust muutustele ADAS-Cog-is – tundlikul skaalal, mis uurib tunnetuse valitud aspekte. Donepesiilvesinikkloriidi võimet muuta dementsuse aluseks oleva neuropatoloogia käiku ei ole uuritud. Seega ei ole alust arvata, et donepesiilil on mingisugunegi efekt haiguse kulule.

Donepesiili ravi efektiivsust on uuritud neljas platseebokontrollitud uuringus, 2 kuue-kuulist ja 2 üheaastast uuringut.

6-kuulises kliinilises uuringus tehti analüüs donepesiili ravi kokkuvõtte põhjal, kasutades kolme efektiivsuse kriteeriumi kombinatsiooni: ADAS-Cog (kognitiivse võimekuse näitaja), *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* (üldise funktsionaalse võimekuse näitaja) ja *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale* (ühiskonnategurite, kodu, hobide ja enesehooldusega hakkamasaamise näitaja).

Patsiendid, kes vastasid allpool toodud kriteeriumitele, loeti ravile alluvaks.

Vastanud = Paranemine ADAS-Cog skaalal vähemalt 4 punkti

CIBIC skaalal halvenemise puudumine

Dementia Rating Scale alamskaalas „igapäevase elu tegevused” halvenemise puudumine

	Vastanute %	
	Ravikavatsusega populatsioon n = 365	Hinnatav populatsioon n = 352
Platseebogrupp	10%	10%
Donepesiil 5 mg grupp	18%*	18%*
Donepesiil 10 mg grupp	21%*	22%**

* p<0.05

** p<0.01

Donepesiil põhjustas annusest sõltuva statistiliselt olulise tõusu patsientide protsendis, keda arvati ravile reageerivat.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Maksimaalne plasmataase saavutatakse ligikaudu 3...4 tundi pärast ravimi suukaudset manustamist. Plasmakontsentratsioonid ja AUC suurenevad proportsionaalselt manustatud annusega. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 70 tundi, seega saavutatakse ööpäevaste üksikannuste korduva manustamisega järk-järgult tasakaaluseisund. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ligikaudu 3 nädala jooksul pärast ravi alustamist. Tasakaalukontsentratsiooni korral varieeruvad donepesiilvesinikkloriidi plasmakontsentratsioon ja sellega seotud farmakodünaamiline toime päeva jooksul väga vähe.

Toit ei mõjuta donepesiilvesinikkloriidi imendumist.

Jaotumine

Donepesiilvesinikkloriid seondub inimese plasmavalkudega ligikaudu 95% ulatuses. Aktiivse metaboliidi 6-O-desmetüüldonepesiili seonduvus plasmavalkudega ei ole teada.

Donepesiilvesinikkloriidi jaotumist organismi erinevatesse kudedesse ei ole täpselt uuritud. Siiski leiti tervetel meessoost vabatahtlikel tehtud massitasakaalu uuringus, et 240 tundi pärast ¹⁴C-ga märgistatud donepesiilvesinikkloriidi 5 mg ühekordse annuse manustamist esines ligikaudu 28% vereplasma radioaktiivsusest muutumatu kujul. See kinnitab, et donepesiilvesinikkloriid ja/või selle metaboliidid võivad püsida organismis kauem kui 10 päeva.

Biotransformatsioon/eritumine

Donepesiilvesinikkloriid eritub uriiniga nii muutumatu kujul kui ka metaboliseerituna tsütokroom P450 süsteemi poolt paljudeks metaboliitideks, millest kõik ei ole veel identifitseeritud. Pärast ¹⁴C-ga märgistatud donepesiilvesinikkloriidi 5 mg-lise ühekordse annuse manustamist esines vereplasma radioaktiivsus, mida väljendati protsendina manustatud annusest, eelkõige intaktse donepesiilvesinikkloriidina (30%), 6-O-desmetüüldonepesiilina (11% – ainus metaboliit, mille aktiivsus sarnaneb donepesiilvesinikkloriidi omale), donepesiil-cis-N-oksiidina (9%), 5-O-desmetüüldonepesiilina (7%) ja 5-O-desmetüüldonepesiili glükuronidkonjugaadina (3%). Ligikaudu 57% kogu manustatud radioaktiivsusest avastati uriinist (17% muutmata donepesiilina) ja 14,5% väljaheites, mis lubab oletada, et peamisteks eliminatsiooniteedeks on biotransformatsioon ja eritumine uriiniga. Puuduvad tõendid, mis lubaksid oletada donepesiilvesinikkloriidi ja/või mõne selle metaboliidi enterohepaatilist retsirkulatsiooni.

Donepesiili kontsentratsioonid plasmas vähenevad poolväärtusajaga ligikaudu 70 tundi.

Sugu, rass ja suitsetamine anamneesis ei oma donepesiilvesinikkloriidi plasmakontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju. Donepesiili farmakokineetikat ei ole tervetel eakatel ega Alzheimeri tõvega või vaskulaarset dementsust põdevatel patsientidel formaalselt uuritud. Siiski sarnanesid patsientide keskmised plasmatasemed suuresti noorte tervete vabatahtlike vastavate näitajatega.

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on donepesiili tasakaalukontsentratsioonid suurenenud, keskmine AUC 48% ja keskmine C_{max} 39% võrra (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ulatuslikud katseloomadel tehtud uuringud on näidanud, et see ühend põhjustab mõningaid teisi toimeid kui oodatud farmakoloogilised toimed, mis on kooskõlas selle toimimisega kolinergilise stimulaatorina (vt lõik 4.9). Donepesiil ei ole mutageenne bakteri- ja imetaja rakkudel tehtud mutatsioonitestides. *In vitro* täheldati mõningast klastogeenset toimet rakkudele toksilistes kontsentratsioonides, mis ületavad enam kui 3000 korda plasma tasakaalukontsentratsioone. Klastogeenset või genotoksilist toimet ei täheldatud *in vivo* hiire mikrotuumade mudelis. Pikaajalistes kartsinogeensuse uuringutes ei leitud tõendeid onkogeense potentsiaali kohta ei rottidel ega hiirtel.

Donepesiilvesinikkloriidil ei olnud toimet rottide fertiilsusele ning ei olnud teratogeenne rottidel ega küülikutel, kuid sellel oli siiski vähene toime järglaste surnult sündimisele ja enneaegselt sündinud järglaste elulemusele, kui seda manustati tiinetele rottidele annuses, mis ületas 50 korda inimesel kasutatava annuse (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Mikrokristalliline tselluloos

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol

Makrogool 3350

Talk

Titaandioksiid E171

Kollane raudoksiid E172 (ainult 10 mg tabletis)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister PVC/alumiinium.

Tabletipurk (polüetüleenist) ärakeeratava korgiga (polüetüleenist).

Pakendi suurused:

Blister: 7, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 98, 100 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti.

Tabletipurk: 28, 30, 100 ja 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf

Reykjavíkurvegi 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg: 607108

10 mg: 607008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.10.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014