

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REWİND 5 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Donepezil Hidroklorür 5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sorbitol (E420)	30,0 mg
Aspartam (E951)	30,0 mg
Sodyum bikarbonat	490,00 mg

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

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, Uyarılar / Önlemler bölümüne bakınız.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

**Yetişkinler / Yaşlılar:** Kontrollü klinik çalışmalarda, günde tek doz 5 mg ve 10 mg Donepezil etkili olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar 10 mg'lık doz kullanımıyla elde edilen tedavi etkisinin daha iyi olduğunu gösteren istatistiksel olarak anlamlı bir kanıt yoksa da, grup veri analizlerine dayanılarak; yüksek doz kullanım ile bazı hastalarda ek faydaların ortaya çıkabileceği görüşü vardır. Bu yüzden 10 mg/gün dozunda başlanması yan tesirleri artırabilir. Bu nedenle tedaviye 5

mg/gün (günde tek doz) ile başlanır. Donepezil Hidroklorür akşamları yatmadan hemen önce oral olarak alınmalıdır. Tedaviye verilecek en erken klinik cevapların alınması ve REWİND kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşabilmesi için 5 mg/gün'lük doza en az 4–6 hafta süreyle devam edilmelidir. 5 mg/gün dozu ile 4–6 hafta devam ettirilen tedavinin ardından Donepezil Hidroklorür'ün dozu 10 mg/gün'e (günde tek doz) çıkarılabilir. Önerilen en yüksek günlük doz 10 mg'dır. 10 mg/gün'ün üstündeki dozlar klinik çalışmalarda incelenmemiştir. Tedaviye ara verilmesi durumunda Donepezil Hidroklorür'ün yararlı etkilerinde yavaş yavaş bir azalma görülür. Tedavinin aniden kesilmesinden sonra görülen herhangi bir olumsuz etkiyle karşılaşılmamıştır.

#### **Uygulama şekli:**

Her gün bir tablet alınmalıdır.

REWİND'ı her gece yatmadan önce bir bardak suda eritiniz. Sonra bardağı tamamıyla içiniz.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği / Karaciğer yetmezliği:**

Donepezil hidroklorürün klerensi böbrek yetmezliği durumundan etkilenmediğinden, bu hastalara benzer bir doz şeması uygulanabilir.

Hafif ve orta şiddetteki karaciğer yetmezliğinde, ilaca daha uzun süre maruz kalma olasılığı nedeniyle doz hastanın toleransına göre basamaklı bir şekilde arttırılmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:** REWİND'in çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:** Geriatrik hastalarda, yetişkinler için önerilen dozlar kullanılır.

**Yaş:** Donepezil hidroklorürün farmakokinetiğindeki yaş ile ilişkili farklılıkları incelemek için resmi farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

REWİND piperidin türevleri veya preparatın bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye karşı aşırı hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda ve hamilelerde kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi, Alzheimer gibi demans tanısı koymakta ve hastalığı tedavi etmekte deneyimli olan bir doktor tarafından başlatılmalı ve yönlendirilmelidir. Tanı, kabul edilen yönergeler (örnek, DSM IV, ICD 10) göre konulmalıdır. REWİND tedavisi, sadece hastanın ilaç alımını düzenli kontrol edebilecek sorumlu bir kişi olduğu zaman başlatılmalıdır. Hasta ilaçtan terapötik fayda sağladığı müddetçe, tedavi devam etmelidir. Bu sebeple, REWİND'in klinik avantajları belli sürelerle tekrar değerlendirilmelidir. Terapötik etkinin varlığına dair kanıt kalmadığı zaman ilacın kesilmesine karar verilmelidir. Kişilerin REWİND'a verecekleri yanıt önceden tahmin edilemez. REWİND kullanımı, şiddetli Alzheimer tipi demanslı hastalarda, diğer tip demanslı hastalarda veya başka tipte hafıza bozukluğu (örnek: yaşa bağımlı kognitif azalma) olan hastalarda incelenmemiştir.

**Anestezi:** Bir kolinesteraz inhibitörü olan REWİND, anestezi sırasında süksinilkolin tipi adale gevşemesini artırması muhtemeldir.

**Kardiyovasküler Durumlar:** Farmakolojik etkileri nedeniyle kolinesteraz inhibitörlerinin kalp atışı üzerinde vagotonik etkileri (bradikardi gibi) görülebilir. Bu etkinin görülme potansiyeli "hasta sinüs sendromu" veya sinoatrial veya atrioventriküler blok gibi diğer supraventriküler kardiyak iletim durumları bulunan hastalar için özellikle önemli olabilir. Senkop ve konvülsiyonlara ait raporlar mevcuttur. Bu hastalar incelenirken, kalp bloğu veya uzun sinüs duraksaması üzerinde düşünülmelidir.

**Gastrointestinal Durumlar:** 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 REWİND plasebo ile karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda, peptik ülser veya gastrointestinal kanama insidansında hiçbir artış gösterilmemiştir.

**Genitoüriner Sistem:** REWİND klinik çalışmalarında gözlemlenmemekle beraber, kolinomimetikler mesane çıkış obstrüksiyonuna yol açabilir.

**Santral Sinir Sistemi:** Konvülsiyonlar: Kolinomimetiklerin jeneralize konvülsiyonlara yol açma potansiyeli taşıdıklarına inanılmaktadır. Ancak, konvülsiyon Alzheimer hastalığının göstergesi de olabilir.

Kolinomimetikler ekstrapiramidal semptomları başlatabilecek veya şiddetlendirebilecek potansiyele sahiptirler.

**Pulmoner Sistem:** Kolinomimetik etkileri sebebiyle, kolinesteraz inhibitörleri astım veya obstrüktif akciğer hastalığı hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. REWİND, diğer asetilkolinesteraz inhibitörleriyle, kolinerjik agonist veya antagonistleri ile beraber kullanılmasından kaçınılmalıdır.

#### Sorbitol ile İlgili Uyarı

REWİND sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### Aspartam ile İlgili Uyarı

REWİND’da aspartam bulunmaktadır. Aspartam bir fenilalanin kaynağıdır ve fenilketonüri (ender rastlanan kalıtsal bir hastalık) olan hastalar için zararlı olabilir.

#### Sodyum ile İlgili Uyarı

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tablette toplam 134,2 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

REWİND ile klinik deneyim sınırlıdır, bu sebeple, muhtemel tüm etkileşimler kaydedilmiş olabilir. İlaç reçete eden hekim, REWİND ile şu anda bilinmemekle beraber, yeni etkileşimler olması ihtimalinin varlığından haberdar olmalıdır. REWİND ve/veya metabolitlerinden herhangi biri insanda teofilin, varfarin, simetidin veya digoksin metabolizmasını engellemez. Digoksin veya simetidinle aynı anda alınması, REWİND metabolizmasını etkilememektedir. In vitro çalışmalar REWİND metabolizmasında, sitokrom P450 izoenzim 3A4 ve daha az seviyede izoenzim 2D6’nın rol aldığını göstermiştir. In vitro ilaç etkileşme çalışmaları, CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol ve CYP2D6 inhibitörü olan kinidinin, REWİND metabolizmasını inhibe ettiğini gösterir. Bu sebeple, bu ve diğer CYP3A4 inhibitörleri (itakonazol ve eritromisin gibi) ve CYP2D6 inhibitörleri (fluoksetin gibi) REWİND metabolizmasını inhibe edebilir. Ketokonazol, ortalama REWİND konsantrasyonlarını %30 oranında artırır. Rifampisin, fenitoin, karbamazepin ve alkol gibi enzim indükleyiciler, REWİND seviyelerini düşürebilir. İnhibe etme veya indükleme etkisinin önemi bilinmediğinden, bu tür ilaç kombinasyonları dikkatle kullanılmalıdır.

REWİND antikolinergik aktiviteye sahip ilaçlarla etkileşme potansiyeline sahiptir. Aynı zamanda, süksinikolin, diğer sinir ve adale bloke edici ajanlar ya da kolinerjik agonistler veya kardiyak iletim üzerine etkileri olan beta-bloker ajanlar gibi ilaçlarla eşzamanlı tedavilerle sinerjik aktivite potansiyeli de bulunmaktadır.

St. Johns Wort, REWİND düzeyini azaltıcı bir etki gösterebilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**

REWİND'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

REWİND gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Gebelik dönemi**

REWİND'in hamilelerde kullanımına dair yeterli klinik bilgi bulunmadığından hamilelik döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

Donepezil hidroklorürün anne sütüyle atılımı bilinmemekte olup, emziren kadınlarda bir çalışma bulunmamaktadır. REWİND'in, emziren annelerde kullanılmaması tavsiye edilir.

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. REWİND gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Alzheimer tipi demans, araç kullanma performansında bozulmaya sebep olabilir veya makine kullanma kabiliyetini azaltabilir. Buna ek olarak REWİND özellikle başlangıçta veya doz artırımı esnasında halsizlik, sersemlik ve kas kramplarına neden olabilir. REWİND tedavisi uygulanan ve araç ve makine kullanmaya devam eden Alzheimer hastalarının, araç veya kompleks makine kullanma kabiliyetleri, tedaviyi uygulayan hekim tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Klinik denemeler esnasında gözlemlenen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sıralanmıştır:

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

En yaygın görülen yan etkiler; ishal, adale krampları, halsizlik, bulantı, kusma, yorgunluk ve uykusuzluktur. Bu yan etkiler genellikle orta şiddetli olup geçicidir ve REWİND ile tedaviye devam edildiğinde doz ayarlamasına gerek kalmadan ortadan kaybolur.

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

**Yaygın:** Soğuk algınlığı

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

**Yaygın:** Anoreksi

#### **Psikiyatrik hastalıkları**

**Yaygın:** Halüsinasyonlar\*\*, ajitasyon\*\*, saldırgan davranışlar\*\*

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

**Yaygın:** Senkop\*, baş dönmesi, insomnia

**Yaygın olmayan:** Nöbet\*

**Seyrek:** Ekstrapiramidal semptomlar

## **Kardiyak hastalıkları**

**Yaygın olmayan:** Bradikardi

**Seyrek:** Sino-atrial blok, Atrioventriküler blok

## **Gastrointestinal hastalıklar**

**Çok yaygın:** Diyare, bulantı

**Yaygın:** Kusma, abdominal rahatsızlık

**Yaygın olmayan:** Gastrointestinal kanama, mide ve duodenum ülseri

## **Hepatobilier hastalıklar**

**Seyrek:** Hepatit dahil karaciğer fonksiyon bozukluğu\*\*\*

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

**Yaygın:** Raş, pruritus

## **Kas iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

**Yaygın:** Kas krampları

## **Böbrek ve idrar hastalıkları**

**Yaygın:** İdrar kaçırma

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

**Çok yaygın:** Baş ağrısı

**Yaygın:** Halsizlik, ağrı

## **Araştırmalar**

**Yaygın olmayan:** Kas kreatin kinaz serum konsantrasyonlarında minör artışlar

## Yaralanma ve zehirlenme

### Yaygın: Kaza

\*Senkop ve nöbet açısından araştırılacak hastalarda kalp bloğu veya uzun sinuzal duraksamaların oluşabileceği düşünülmelidir. (bkz bölüm 4.4)

\*\*Rapor edilen halüsinasyon, ajitasyon ve saldırgan davranışlar dozun azaltılmasıyla veya tedavinin kesilmesi ile düzelmiştir.

\*\*\* Açıklanamayan karaciğer fonksiyon bozukluğu durumlarında donepezil hidroklorür tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

**Pediyatrik popülasyon:** REWİND' in çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

**Geriyatrik popülasyon:** Kontrollü klinik çalışmalarda, günde tek doz 5 mg ve 10 mg Donepezil Hidroklorür'ün etkili olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar 10 mg'lık doz kullanımıyla elde edilen tedavi etkisinin daha iyi olduğunu gösteren istatistiksel olarak anlamlı bir kanıt yoksa da, grup veri analizlerine dayanılarak; yüksek doz kullanım ile bazı hastalarda ek faydaların ortaya çıkabileceği görüşü vardır. Bu yüzden 10 mg/gün dozunda başlanması yan tesirleri artırabilir. Bu nedenle tedaviye 5 mg/gün (günde tek doz) ile başlanır. Donepezil Hidroklorür akşamları yatmadan önce bir bardak suda eritilir ve sonra bardak tamamıyla içilir. Tedaviye verilecek en erken klinik cevapların alınması ve REWİND' in kararlı hal konsantrasyonlarına ulaşabilmesi için 5 mg/gün'lük doza en az 4–6 hafta süreyle devam edilmelidir. 5 mg/gün dozu ile 4–6 hafta devam ettirilen tedavinin ardından REWİND'in dozu 10 mg/gün'e (günde tek doz) çıkarılabilir. Önerilen en yüksek günlük doz 10 mg'dır. 10 mg/gün'ün üstündeki dozlar klinik çalışmalarda incelenmemiştir. Tedaviye ara verilmesi durumunda Donepezil Hidroklorür'ün yararlı etkilerinde yavaş yavaş bir azalma görülür. Tedavinin aniden kesilmesinden sonra görülen herhangi bir olumsuz etkiyle karşılaşılmasıdır.

### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Fare ve ratlarda tek bir oral doz olarak alınan donepezil hidroklorürün beklenen ortalama öldürücü dozu sırasıyla 45 ve 32 mg/kg olup, bunlar insan için önerilen azami doz olan 10 mg'lık değerın yaklaşık 225 ila 160 katıdır. Kolinerjik stimülasyonun dozla ilgili belirtileri hayvanlarda



gözlemlenmiş olup, bunlara ani harekette azalma, yüzü koyun yatma pozisyonu, yürürken sendeleme, gözyaşı salgılama, klonik konvulsiyonlar, solunum zorluğu, tükürük salgılama, miyozis, fasikülasyon ve vücut yüzeyi sıcaklığında düşme dahildir. Kolinesteraz inhibitörleriyle doz aşımı, şiddetli bulantı, kusma, tükürük salgılama, terleme, bradikardi, hipotansiyon, solunum güçlüğü, kollaps ve konvulsiyonlarla tanınan kolinerjik krizle sonuçlanabilir. Adale zayıflamasının artması bir ihtimal olup, solunum kaslarının söz konusu olması halinde ölümlerle sonuçlanabilir. Her doz aşımı vakasında olduğu gibi, genel destek tedbirlerinden yararlanılmalıdır. Donepezil Hidroklorür'ün doz aşımında antidot olarak atropin gibi tersiyer antikolinerjikler kullanılabilir. Etki noktasına kadar titre edilmiş atropin sülfatın damardan verilmesi tavsiye edilir: 1 ila 2 mg'lık bir intravenöz başlangıç dozunu klinik cevaba bağlı olarak sonraki dozlar takip edebilir. Glikopirolat gibi kuvaterner antikolinerjiklerle birlikte alındığında, diğer kolinomimetiklerle kan basıncı ve kalp atışında atipik cevaplar bildirilmiştir. Donepezil Hidroklorür'ün ve/veya metabolitlerinin diyalizle (hemodiyaliz, periton diyalizi veya hemofiltrasyon) atılıp atılmayacağı bilinmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antikolinesterazlar

ATC kodu: N06DA

#### **Farmakodinamik etkiler**

Donepezil Hidroklorür beyinde asetilkolinesteraz, predominant kolinestrazın selektif ve reversibl inhibitörüdür. Donepezil Hidroklorür santral sinir sisteminde dışında başlıca etkisini gösteren, butirikolinesteraz dan 1000 kat daha güçlü bir inhibitördür.

Donepezil Hidroklorür beyinde predominant kolinesteraz olan asetilkolinesterazın spesifik ve reversibl inhibitörüdür. Donepezil Hidroklorür, esas olarak santral sinir sisteminin dışında bulunan bir enzim olan butirikolinesteraza kıyasla bu enzimin 1000 kat daha güçlü bir inhibitörüdür. 5 mg ve 10 mg'lık donepezil Hidroklorür'ün günde tek doz alınması, dozu takiben, sırasıyla %63,6 ve %77,3'lük asetilkolinesteraz aktivitesinin (eritrosit membranlarında ölçülen) kararlı durum inhibisyonunu ortaya çıkartır. Alyuvarlardaki asetilkolinesterazın (AChE)

Donepezil Hidroklorür tarafından inhibisyonunun, kognitif fonksiyonun seçilmiş özelliklerini inceleyen, hassas bir ölçek olan ADAS-cog'daki değişmelerle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Donepezil Hidroklorür'ün, altta yatan nöropatolojinin seyrini değiştirme potansiyeli üzerine çalışma yapılmamıştır. Bu sebeple, donepezilin, hastalığın ilerleyişine bir etkisi olduğu düşünülmez.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Absorbsiyon: Oral yolla alınan donepezil iyi absorbe edilir. Bağlı biyoyararlanımı %100'dür. 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 alınarak kararlı duruma aşamalı olarak ulaşır. 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 geçen günlerle çok az değişme gösterir. Donepezil Hidroklorür absorpsiyonu yiyeceklerden etkilenmemektedir.

Dağılım: Donepezil Hidroklorür yaklaşık olarak %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Aktif metabolit olan 6-O-desmetil donepezilin plazma proteinlerine bağlanması bilinmemektedir. Donepezil Hidroklorür'ün muhtelif vücut dokularındaki dağılımı kesin şekilde incelenmemiştir. Donepezil Hidroklorür ve/veya metabolitleri vücutta 10 günden uzun süre kalabilir.

Metabolizma: Donepezil Hidroklorür hem idrarla değişmeden atılmakta hem de sitokrom P450 sistemi tarafından (CYP 2D6 ve 3A4) başlıca ikisi aktif olmak üzere dört ana metabolite dönüştürülür. <sup>14</sup>C ile radyoaktif olarak işaretlenmiş 5 mg'lık tek doz donepezil hidroklorürün uygulanmasını takiben plazmadaki radyoaktiviteyi, başlıca 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'in glukuronid konjugesi (%3) oluşturmaktadır. Uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %57'si (%17'si değişmemiş formda) idrarla ve %14.5'i feçesle atılır, böylelikle biyotransformasyon ve idrarla atılımın başlıca eliminasyon yolları olduğu görülmektedir. Donepezil hidroklorür ve/veya

metabolitlerinden herhangi birine ait enterohepatik resirkülasyon olduğunu gösteren bulgu yoktur.

Eliminasyon: Alınan dozun yaklaşık %57'si idrarla atılırken (%17'si değişmemiş donepezildir), %14.5'i dışkı ile atılmış olup, bu da biyotransformasyon ve idrarla itrahın esas atılım yolları olduğunu göstermektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum: Plazma konsantrasyonları ve eğri altında kalan alan dozla orantılı olarak artar. Hafif ve orta derecede karaciğer yetersizliği olan hastalarda karalı hal konsantrasyonları yükselmiştir, ortalama EAA değerinde %48 ve ortalama  $C_{maks}$  değerinde %39 artış olur.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Deney hayvanları ile yapılan kapsamlı test çalışmaları bu bileşiğin kolinerjik stimülatör olarak etkisiyle uyumlu farmakolojik etkilerinden başka etkilere de neden olduğu ispatlanmıştır. (bölüm 4.9'a bakınız.) Bakteri ve memeli hücrelerinde yapılan mutasyon denemelerinde donepezilin mutajenik etkisine rastlanmamıştır. In vitro konsantrasyonlarında ve kararlı durum plazma konsantrasyonlarından 3000 kat daha fazla olan konsantrasyonlarda donepezilin bazı klastojenik etkileri açık bir şekilde gözlenmiştir. In vivo fare mikronukleus modelinden klastojenik veya diğer genotoksik etkiler gözlenmemiştir. Fare veya ratlarda yapılan uzun süreli karsinojenite çalışmalarında donepezilin onkojenik etkisine rastlanmamıştır.

Rat ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik etki görülmemiştir. Ratlarda yapılan çalışmalarda doğurganlığı üzerine etki gözlenmemiştir. Ratların hamilelik döneminde Donepezil Hidroklorür verildiğinde (insanlara verilen dozun 50 katı) doğumda ve yavrunun yaşamı üzerine az da olsa etkisinin olduğu gözlenmiştir.

## **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.

Kullandıktan sonra tüpün ağzını kapatmayı unutmayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

14 ve 28 adet efervesan tablet plastik tüp / silikajelli plastik kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler yada artık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Mentis İlaç San. Tic. Ltd. Şti

Florya Asfaltı Florya İş Merkezi B Blok No:88/6

Bakırköy/İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 79 52

Faks: 0 212 481 79 52

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

225/53

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 23.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**