

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aricept 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Aricept 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg tabletti: Yksi tabletti sisältää 5 mg donepetsiilihydrokloridia, joka vastaa 4,56 mg donepetsiiliä vapaana emäksenä.

10 mg tabletti: Yksi tabletti sisältää 10 mg donepetsiilihydrokloridia, joka vastaa 9,12 mg donepetsiiliä vapaana emäksenä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi 5 mg:n tabletti sisältää laktoosia 87,17 mg. Yksi 10 mg:n tabletti sisältää laktoosia 174,33 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Aricept 5 mg kalvopäällysteinen tabletti: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, merkintä "ARICEPT" toisella ja "5" toisella puolella.

Aricept 10 mg kalvopäällysteinen tabletti: Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, merkintä "ARICEPT" toisella ja "10" toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aricept-tabletit on tarkoitettu lievän ja keskivaikean Alzheimerin tautiin liittyvän dementiaan oireenmukaiseen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset/iäkkäät

Hoito aloitetaan 5 mg:n vuorokausiannoksella (kerran vuorokaudessa). Hoitoa 5 mg:n vuorokausiannoksella on jatkettava vähintään yhden kuukauden ajan, ennen kuin kliininen hoitovaste on arvioitavissa ja donepetsiilihydrokloridin pitoisuuden vakaa tila on saavutettu. Kun Aricept-hoitoa on jatkettu yhden kuukauden ajan 5 mg:n vuorokausiannoksella, annoksen voi kliinisen arvioinnin perusteella suurentaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa. Suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 10 mg. Kliinisiä tutkimuksia tätä suuremmilla vuorokausiannoksilla ei ole tehty.

Lääkärillä, joka aloittaa hoidon ja valvoo sitä, tulisi olla kokemusta Alzheimerin tautiin liittyvän dementiaan diagnosoinnista ja hoidosta. Diagnoosi tulee tehdä yleisesti hyväksyttyjen tautiluokitusten (kuten DSM IV, ICD-10) mukaan. Donepetsiilihoito tulee aloittaa vain potilaalle, jolla on huoltaja/hoitaja, joka valvoo säännöllisesti potilaan lääkkeenottoa. Ylläpitohoitoa voidaan

jatkaa niin kauan kuin siitä on potilaalle hoidollista hyötyä. Siksi donepetsiilin kliininen hyöty on uudelleenarvioitava säännöllisesti. Hoidon lopettamista tulee harkita, kun näyttöä hoidon vaikutuksesta ei enää ole. Yksilöllinen vaste donepetsiilille ei ole ennustettavissa.

Jos Aricept-hoito lopetetaan, myönteiset hoitovaikutukset häviävät asteittain.

Pediatriset potilaat:

Ariceptia ei suositella käytettäväksi lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten ja maksan toiminta:

Edellä mainittu annostusohjelma sopii myös potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, koska tällä tilalla ei ole vaikutusta donepetsiilihydrokloridin puhdistumaan.

Koska altistuminen donepetsiilihydrokloridille voi olla suurentunut potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (ks. 5.2), annosta on suurennettava yksilöllisen sietokyvyn mukaan. Saatavilla ei ole tietoja potilaista, joilla maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti.

Antotapa

Aricept otetaan suun kautta illalla juuri ennen nukkumaanmenoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys donepetsiilihydrokloridille, piperidiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille aineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ariceptin käyttöä vaikeassa dementiaassa, muuntyyppisessä dementiaassa tai muuntyyppisessä muistin heikkenemisessä (esim. ikään liittyvässä kognitiivisessa heikkenemisessä) ei ole tutkittu.

Anestesia

Koliiniesteraasin estäjänä Aricept todennäköisesti voimistaa suksinyylikoliini-tyyppistä lihasrelaksaatiota anestesian aikana.

Sydän- ja verisuonisairaudet

Farmakologisen vaikutuksensa vuoksi koliiniesteraasin estäjillä voi olla vagotoninen vaikutus sydämen syketiheyteen (esim. sydämen harvalyöntisyys). Tämän vaikutuksen riski voi olla erityisen merkittävä potilaalle, jolla on sairas sinus -oireyhtymä tai jokin muu supraventrikulaarinen sydämen johtumishäiriö, kuten sinus-eteiskatko tai eteiskammio-katkos.

Pyörtymis- ja kouristuskohtauksia on raportoitu. Näitä potilaita tutkittaessa on otettava huomioon sydänkatkoksen tai pitkien sinustaukojen mahdollisuus.

Maha-suolikanavan sairaudet

Potilaita, joilla on suurentunut ulkusriski (esimerkiksi potilaat, joilla on ollut ulkus tai jotka saavat samanaikaisesti ei-steroidista tulehduskipulääkitystä), tulee seurata oireiden varalta. Kliinisissä tutkimuksissa Ariceptilla ei kuitenkaan ole osoitettu sen paremmin peptisen ulkustaudin kuin maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuudenkaan lisääntymistä lumelääkkeeseen verrattuna.

Sukupuolielimet ja virtsatiet

Kolinomimeetit saattavat vaikeuttaa virtsarakon tyhjenemistä, vaikka tätä ei havaittukaan Ariceptin kliinisissä tutkimuksissa.

Neurologiset tilat

Kouristuskohtaukset: Kolinomimeettien uskotaan voivan aiheuttaa yleistyneitä kouristuskohtauksia. Kouristusaktiivisuus voi olla kuitenkin myös Alzheimerin taudin ilmenemismuoto.

Kolinomimeetit voivat pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (MNS)

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä on hengenvaarallinen tila, jolle on tunnusomaista kuumeilu, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston epävakaisuus, tajunnantason muutokset ja kohonnut seerumin kreatiiniinifosfokinaasipitoisuus. MNS:n on raportoitu esiintyvän hyvin harvinaisena donepetsiilin käytön yhteydessä, erityisesti potilailla, jotka käyttävät samaan aikaan psykoosilääkettä. Lisäoireina saattaa esiintyä myoglobiuriaa (rhabdomyolyyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalle kehittyy MNS:aan liittyviä oireita tai selittämätön korkea kuume ilman kliinisesti osoitettua MNS:aa, lääkitys pitää lopettaa.

Keuhkosairaudet

Kolinomimeettisen vaikutuksensa takia koliiniesteraasin estäjiä tulee määrätä harkiten potilaille, joilla on anamneesissaan astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Ariceptin samanaikaista käyttöä muiden asetyylikoliiniesteraasin estäjien, agonistien tai kolinergisen järjestelmän antagonistien kanssa tulee välttää.

Vaikeasti heikentynyt maksan toiminta

Saatavilla ei ole tietoja potilaista, joiden maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti.

Kuolleisuus vaskulaarista dementiaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa

Kolmessa 6 kuukauden tutkimuksessa on tutkittu henkilöitä, jotka täyttivät todennäköisen tai mahdollisen vaskulaarisen dementian NINDS-AIREN-kriteerit (VaD). NINDS-AIREN-kriteereillä pyritään tunnistamaan ne potilaat, joilla dementia näyttäisi johtuvan yksinomaan verisuoniperäisistä syistä ja poissulkemaan Alzheimerin tautipotilaat. Ensimmäisessä tutkimuksessa kuolleisuus oli 2/198 (1,0 %) ryhmässä, joka sai 5 mg donepetsiilihydrokloridia, 5/206 (2,4 %) ryhmässä, joka sai 10 mg donepetsiilihydrokloridia, ja 7/199 (3,5 %) ryhmässä, joka sai lumelääkettä. Toisessa tutkimuksessa kuolleisuus oli 4/208 (1,9 %) ryhmässä, joka sai 5 mg donepetsiilihydrokloridia, 3/215 (1,4 %) ryhmässä, joka sai 10 mg donepetsiilihydrokloridia, ja 1/193 (0,5 %) ryhmässä, joka sai lumelääkettä. Kolmannessa tutkimuksessa kuolleisuus oli 11/648 (1,7 %) ryhmässä, joka sai 5 mg donepetsiilihydrokloridia, ja 0/326 (0 %) ryhmässä, joka sai lumelääkettä. Näiden kolmen VaD-tutkimuksen yhteen laskettu kuolleisuus oli donepetsiilihydrokloridiryhmässä (1,7 %) lukumääräisesti suurempaa kuin lumelääkeryhmässä (1,1 %). Ero kuolleisuudessa ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä. Suuri osa kuolemista potilailla, jotka käyttivät joko donepetsiilihydrokloridia tai lumelääkettä, näyttäisi johtuvan erilaisista verisuoniin liittyvistä syistä, joita voidaan odottaa tällaisella ikääntyvällä väestöllä, jolla on jokin verisuoniperäinen perussairaus. Analyysissa, joka koski kaikkien vakavien ei-kuolemaan johtaneiden ja kuolemaan johtaneiden verisuonitapahtumien määrää, donepetsiilihydrokloridiryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroa.

Kun Alzheimerin tauti -tutkimusten (n = 4 146) yhdistetyt tulokset yhdistettiin edelleen muiden dementiatutkimusten (mukaan lukien vaskulaarista dementiaa koskeneiden tutkimusten) (yhteensä n = 6 888) tulosten kanssa, kuolleisuus oli lumelääkeryhmissä lukumääräisesti suurempaa kuin donepetsiilihydrokloridiryhmissä.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit eivät estä teofylliinin, varfariinin, simetidiinin tai digoksiinin metaboliaa ihmisillä. Samanaikainen digoksiinin tai simetidiinin anto ei vaikuta donepetsiilihydrokloridin metaboliaan. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että sytokromi P450 -isoentsyymit 3A4 ja vähäisemmässä määrin 2D6 osallistuvat donepetsiilin metaboliaan. *In vitro* -lääkeyhteisvaikutustutkimukset osoittavat, että ketokonatsoli (CYP3A4:n estäjä) ja kinidiini (CYP2D6:n estäjä) estävät donepetsiilin metaboliaa. Siksi nämä ja muut CYP3A4:n estäjät, kuten itrakonatsoli ja erytromysiini, sekä CYP2D6:n estäjät, kuten fluoksetiini, voivat estää donepetsiilin metaboliaa. Terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa ketokonatsoli suurensi keskimääräistä donepetsiilipitoisuutta noin 30 %. Entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini ja alkoholi voivat pienentää donepetsiilipitoisuuksia. Koska estävän ja indusoivan vaikutuksen voimakkuutta ei tiedetä, tällaisten lääkeyhdistelmien käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Donepetsiilihydrokloridi saattaa vaikuttaa antikolinergistä aktiivisuutta omaaviin lääkkeisiin. Samanaikainen hoito suksinylikoliinin, muiden hermo-lihasliitosta salpaavien aineiden, kolinergisten agonistien tai sydämen johtumiseen vaikuttavien beetasalpaajien kanssa saattaa aiheuttaa synergististä aktiivisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja donepetsiilin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläintutkimuksissa ei ole osoitettu teratogeenista vaikutusta, sen sijaan niissä on osoitettu peri- ja postnataalista toksisuutta (ks. 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Ariceptiä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Donepetsiili erittyy rotan rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö donepetsiilihydrokloridi ihmisen rintamaitoon, eikä imettäville naisille ole tehty tutkimuksia. Siksi donepetsiilihoidon aikana ei saa imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Donepetsiilillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Dementia saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Lisäksi donepetsiili saattaa aiheuttaa väsymystä, heitehuimausta ja lihaskrampeja, pääasiassa lääkitystä aloitettaessa tai annosta suurennettaessa. Hoitavan lääkärin tulee rutiinimaisesti arvioida donepetsiiliä käyttävien potilaiden kyky jatkaa auton ajamista tai monimutkaisten laitteiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat ripuli, lihaskrampit, väsymys, pahoinvointi, oksentelu ja unettomuus.

Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu yksittäistapauksia enemmän, on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheyksien määritelmät: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Infektiot		Nuhakuume			
Aineen-		Ruokahaluttomuus			

vaihdunta ja ravitseminen					
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat** Kiihtyneisyys** Aggressiivinen käytös** Epänormaalit unet ja painajaiset**			
Hermosto		Pyörtyminen* Heitehuimaus Unettomuus	Kouristuskoh- taus*	Ekstrapyrami- daaliset oireet	Pahanlaatuinen neurolepti- oireyhtymä
Sydän			Sydämen harvalyöntisyys	Sinus- eteiskatkos Eteiskammio- katkos	
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli Pahoin- vointi	Oksentelu Mahavaivat	Maha- suolikanavan verenvuoto Maha- ja pohjukais- suolihaavat, syljen liikaeritys		
Maksa ja sappi				Maksan toimintahäiriö, myös maksatulehdus* **	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskrampit			Rabdomyo- lyysi****
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsanpidätys- kyvyttömyys			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pään- särky	Väsytys Kipu			
Tutkimukset			Lihasperäisen kreatiinikinaasi- pitoisuuden lievä suureneminen seerumissa		
Vammat ja myrkytykset		Tapaturma			

* Tutkittaessa potilasta pyörtymisen tai kouristuskoh-
tauksen vuoksi on huomioitava sydänkatkoksen tai pitkien
sinustaukojen mahdollisuus (ks. 4.4).

** Aistiharhat, epänormaalit unet, painajaiset, kiihtyneisyys ja aggressiivinen käytös ovat hävinneet, kun
annosta on pienennetty tai hoito lopetettu.

*** Jos potilaalla on selittämättömiä maksan toimintahäiriöitä, on harkittava Aricept-hoidon keskeyttämistä.

**** Rabdomyolyyssia on ilmoitettu esiintyvän neuroleptioireyhtymästä riippumatta ja ajallisesti lähellä
donepetsiilihoidon aloittamista tai annoksen suurentamista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä
haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.
Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista
seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Donepetsiilihydrokloridin kuolemaan johtava kerta-annos (mediaani) suun kautta on hiirillä arviolta 45 mg/kg ja rotilla 32 mg/kg eli noin 225 ja 160 kertaa suurempi annos kuin ihmiselle suositeltu 10 mg:n enimmäisvuorokausiannos. Eläimissä havaittiin annokseen liittyviä kolinergisen stimulaation oireita, kuten spontaanin liikkumisen väheneminen, makailu, horjuva kävely, kyynelvuoto, klooniset kouristukset, hengityksen lamaantuminen, syljeneritys, mioosi, faskikulaatio ja ihonpinnan lämpötilan madaltuminen.

Koliiniesteraasin estäjien yliannostus voi aiheuttaa kolinergisen kriisin, jonka merkkejä ovat voimakas pahoinvointi, oksentelu, syljeneritys, hikoilu, sydämen harvalyöntisyys, hypotensio, hengityslama, kollapsi ja kouristukset. Potilaalla saattaa ilmetä lisääntyvää lihasheikkoutta, joka voi johtaa kuolemaan hengityslihaksiin kohdistuessaan.

Kuten yliannostustapauksissa yleensä, potilaalle on annettava yleistä peruselintoimintoja tukevaa hoitoa. Ariceptin yliannostuksessa vastalääkkeeksi voi antaa tertiärisiä antikolinergejä, kuten atropiinia. Potilaalle suositellaan hoitovasteen mukaan atropiinisulfaattia laskimoon: aloitusannos on 1,0–2,0 mg laskimoon, seuraavat annokset kliinisen vasteen perusteella. Muilla kolinomimeeteillä on havaittu atyyppisiä vasteita verenpaineen ja sydämen syketiheyden suhteen, kun niiden kanssa on annettu samanaikaisesti kvaternäärisiä antikolinergejä, kuten glykopyrrolaattia. Ei tiedetä, ovatko donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit poistettavissa dialysoimalla (hemodialyysi, peritoneaalinen dialyysi tai hemofiltratio).

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: dementiaalääkkeet; antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA02

Vaikutusmekanismi

Donepetsiilihydrokloridi estää spesifisesti ja reversiibelisti asetyylikoliiniesteraasia, joka on vallitseva koliiniesteraasi aivoissa. Donepetsiilihydrokloridin teho tämän entsyymin estäjänä on *in vitro* yli 1000-kertainen verrattuna butyryylikoliiniesteraasiin, joka on pääasiassa muualla kuin keskushermostossa esiintyvä entsyymi.

Alzheimerin tautiin liittyvä dementia

Kun potilaille, joilla oli Alzheimerin tautiin liittyvä dementia, annettiin kliinisissä tutkimuksissa 5 mg/vrk:n tai 10 mg/vrk:n kerta-annos Ariceptia, asetyylikoliiniesteraasin aktiivisuuden esto (mitattuna punasolujen pintakalvoilla) oli vakaassa tilassa 5 mg:n annoksella 63,6 % ja 10 mg:n annoksella 77,3 %. On osoitettu, että donepetsiilihydrokloridin aiheuttama asetyylikoliiniesteraasin esto punasoluissa korreloi muutoksiin ADAS-cog:ssa (kognition tiettyjen osa-alueiden herkkä arviointiasteikko). Donepetsiilihydrokloridin kykyä muuttaa taudin taustalla olevan neuropatologian kulkua ei ole tutkittu. Siten Ariceptilla ei voida katsoa olevan mitään vaikutusta sairauden etenemiseen.

Ariceptin tehoa Alzheimerin tautiin liittyvän demencian hoidossa on tutkittu neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joista kaksi kesti kuusi kuukautta ja kaksi yhden vuoden.

Kuuden kuukauden kliinisessä tutkimuksessa analysoitiin tehoa donepetsiilihoidon lopussa kolmen kriteerin yhdistelmän avulla: ADAS-Cog (kognitiivisen suorituskyvyn mittari), the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (CIBIC) (kokonaisvaltaisen toimintakyvyn mittari) sekä Activity of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (yhteisöön, kotiin ja harrastuksiin liittyvän toimintakyvyn sekä itsestä huolehtimisen mittari).

Hoitoon vastanneiksi katsottiin potilaat, jotka täyttivät seuraavat kriteerit.

Kriteerit = ADAS-Cog parani vähintään neljä pistettä
CIBIC ei huonontunut
Activities of Daily Living Subscale of
the Clinical Dementia Rating Scale -pisteet eivät huonontuneet

	Vaste (%)	
	Koko hoitoryhmä (intention-to-treat) n = 365	Arvioitavissa olleet potilaat n = 352
Lumeryhmä	10 %	10 %
Aricept 5 mg -ryhmä	18 %*	18 %*
Aricept 10 mg -ryhmä	21 %*	22 %**

*p<0.05

**p<0.01

Aricept lisäsi annoksesta riippuvaisesti tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden prosentuaalista määrää, joiden arvioitiin vastanneen hoitoon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 3–4 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta suun kautta. Pitoisuus plasmassa ja AUC-arvo suurenevat suhteessa annokseen. Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 70 tuntia, joten toistuvasti kerran vuorokaudessa annetut kerta-annokset tuottavat vähitellen vakaan tilan. Vakaa tila saavutetaan noin kolmessa viikossa hoidon aloittamisesta. Vakaa tilan saavuttamisen jälkeen plasman donepetsiilihydrokloridipitoisuus ja siihen liittyvä farmakodynaaminen aktiivisuus eivät juuri vaihtele päivän kuluessa. Ruoka ei vaikuttanut donepetsiilihydrokloridin imeytymiseen.

Jakautuminen

Donepetsiilihydrokloridi sitoutuu ihmisellä noin 95-prosenttisesti plasman proteiineihin. Aktiivisen metaboliitin, 6-O-desmetyylidonepetsiilin, sitoutumista plasman proteiineihin ei tunneta. Donepetsiilihydrokloridin jakautumista ihmisen eri kudoksiin ei ole vielä täydellisesti tutkittu. Massabalanssitutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille miehille annettiin 5 mg:n kerta-annos ¹⁴C-merkittyä donepetsiilihydrokloridia, noin 28 % merkkiaineesta jäi palautumatta elimistöä 240 tunnin kuluttua annostelusta. Tämä viittaa siihen, että donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit voivat jäädä elimistöön yli 10 päiväksi.

Biotransformaatio/Eliminaatio

Donepetsiilihydrokloridi sekä erittyä muuttumattomana virtsaan että metaboloituu sytokromi P450 -järjestelmän kautta useiksi eri metaboliiteiksi, joita kaikkia ei ole tunnistettu. Kun ¹⁴C-merkittyä donepetsiilihydrokloridia annettiin 5 mg:n kerta-annos, plasmasta todettu radioaktiivinen aine (prosentteina annetusta annoksesta) sisälsi pääasiassa muuttumatonta donepetsiilihydrokloridia (30 %), 6-O-desmetyylidonepetsiilia (11 %, ainoa metaboliitti, jolla on donepetsiilihydrokloridin kaltaista aktiivisuutta), donepetsiili-cis-N-oksidia (9 %), 5-O-desmetyylidonepetsiilia (7 %) ja 5-O-

desmetyylidonepetsiilin glukuronidikonjugaattia (3 %). Noin 57 % koko radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta erittyi virtsaan (17 % muuttumattomana donepetsiilinä) ja 14,5 % ulosteisiin. Tämä viittaa siihen, että ensisijaisia eliminaatioreittejä ovat biotransformaatio ja erittyminen virtsaan. Donepetsiilihydrokloridin ja/tai minkään sen metaboliitin osalta ei ole näyttöä enterohepaattisesta uudelleenkierrosta.

Plasman donepetsiilipitoisuudet pienenevät noin 70 tunnin puoliintumisajalla.

Sukupuoli, rotu ja tupakointitottumus eivät vaikuta kliinisesti merkittävästi plasman donepetsiilihydrokloridipitoisuuksiin. Donepetsiilin farmakokinetiikkaa ei ole muodollisesti tutkittu terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä eikä Alzheimer-potilailla tai verisuoniperäistä dementiaa sairastavilla. Keskimääräiset plasman donepetsiilipitoisuudet olivat kuitenkin potilailla samaa luokkaa kuin nuorilla, terveillä, vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä.

Vakaan tilan donepetsiilipitoisuudet olivat suurentuneet potilailla, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti; keskimääräinen AUC-arvo suureni 48 % ja keskimääräinen C_{max} -arvo 39 % (ks. 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laajat tutkimukset koe-eläimillä ovat osoittaneet, ettei tällä yhdisteellä juurikaan ole muita vaikutuksia kuin tavoitellut farmakologiset vaikutukset kolinergisena stimulaattorina (ks. 4.9.). Donepetsiili ei ollut mutageeninen bakteeri- ja nisäkässoluilla tehdyissä mutaatiokokeissa. Soluissa havaittiin joitakin klastogeenisiä vaikutuksia *in vitro* selkeästi toksisilla pitoisuuksilla, jotka olivat yli 3000-kertaisia plasman vakaan tilan pitoisuuksiin verrattuna. Hiiren *in vivo* -mikrotumamallissa ei havaittu klastogeenisiä tai muita genotoksisia vaikutuksia. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa ei saatu mitään näyttöä donepetsiilin onkogeenisuudesta.

Donepetsiilihydrokloridi ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä ollut teratogeeninen rotille tai kaniineille, mutta kun sitä annettiin kantaville rotille 50 kertaa enemmän kuin ihmisille tarkoitettu määrä, sillä oli lievä vaikutus kuolleena syntyneiden poikasten määrään ja poikasten varhaiseen eloonjääneisyyteen (ks. 4.6.).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Mikrokiteinen selluloosa

Hyproloosi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Talkki

Makrogoli

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172) (vain 10 mg tabletit)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Purkit: 3 vuotta

Läpipainopakkaukset: 4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

HDPE-purkki: 28, 30 ja 100 tablettia.

PVC-/alumiini-läpipainopakkaus: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 112 ja 120 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy

Tietokuja 4

00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 12776

10 mg: 12777

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.7.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.1.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.01.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aricept 5 mg filmdragerade tabletter
Aricept 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg tablett: En filmdragerad tablett innehåller 5 mg donepezilhydroklorid motsvarande 4,56 mg donepezil fri bas.

10 mg tablett: En filmdragerad tablett innehåller 10 mg donepezilhydroklorid motsvarande 9,12 mg donepezil fri bas.

Hjälpämne med känd effekt: En 5 mg tablett innehåller 87,17 mg laktos. En 10 mg tablett innehåller 174,33 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Aricept 5 mg filmdragerad tablett: Vit, rund, bikonvex tablett märkt "ARICEPT" på en sida och "5" på den andra.

Aricept 10 mg filmdragerad tablett: Gul, rund, bikonvex tablett märkt "ARICEPT" på en sida och "10" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aricept tabletter är indicerade för symtomatisk behandling av demens förknippad med mild och medelsvår Alzheimers sjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna/äldre

Behandlingen inleds med 5 mg/dag (dosering en gång per dag). Dosen på 5 mg/dag bör bibehållas under minst en månad för att möjliggöra en bedömning av de tidigaste kliniska svaren och för att uppnå en steady-state koncentration av donepezilhydroklorid. Efter en månads klinisk bedömning med doseringen 5 mg/dag, kan dosen av Aricept ökas till 10 mg/dag (dosering en gång per dag). Den maximala rekommenderade dagliga dosen är 10 mg. Doser överstigande 10 mg/dag har inte studerats i kliniska prövningar.

Behandling bör initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av Alzheimers sjukdom. Diagnos bör ställas enligt accepterade riktlinjer (t.ex. DSM IV, ICD 10). Behandling med donepezil bör endast påbörjas om det finns en vårdnadshavare som regelbundet kan kontrollera patientens läkemedelsintag. Underhålls-behandling kan fortgå så länge som det finns

terapeutisk nytta för patienten. Därför bör den kliniska nyttan av donepezil regelbundet utvärderas. När bevis för terapeutisk effekt inte längre finns bör det övervägas att avsluta behandlingen. Individuellt svar på donepezil-behandling kan inte förutsägas.

Efter avslutad behandling ses en gradvis minskning av de gynnsamma effekterna av Aricept.

Pediatrisk population

Aricept rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar under 18 års ålder.

Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion

Samma doseringsschema kan följas för patienter med nedsatt njurfunktion eftersom clearance för donepezil inte påverkas av detta tillstånd.

Eftersom exponeringen kan öka vid milt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2) bör dosupptrappning ske med hänsyn till individuell tolerabilitet. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Aricept bör tas peroralt på kvällen, strax före sänggåendet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot donepezilhydroklorid, piperidinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med Aricept hos patienter med svårartad Alzheimers sjukdom, andra demenssjukdomar eller typer av minnesstörningar (t.ex. åldersrelaterad, avtagande kognitiv funktion) har inte studerats.

Anestesi

Aricept, i egenskap av kolinesterashämmare, ökar sannolikt muskelrelaxation av succinylkolintyp under anestesi.

Kardiovaskulära tillstånd

På grund av sin farmakologiska effekt, kan kolinesterashämmare ha en vagoton effekt på hjärtfrekvensen (t.ex. bradykardi). Denna risk bör man särskilt tänka på för patienter med "sick sinus syndrom" eller andra supraventrikulära kardiella ledningsproblem, såsom sinoatriellt eller atrioventrikulärt block.

Rapporter angående synkope och kramper har förekommit. Vid utredning av dessa patienter bör risken för hjärtblock eller långa sinusuppehåll övervägas.

Gastrointestinala tillstånd

Patienter med ökad risk för att utveckla ulcus (t.ex. de som har ulcussjukdom i anamnesen eller som samtidigt intar icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel), ska övervakas med avseende på symtom. De kliniska studierna med Aricept visade dock inte på någon ökad incidens av vare sig peptisk ulcussjukdom eller gastrointestinal blödning, jämfört med placebo.

Urogenitalt

Även om det inte observerats i kliniska prövningar med Aricept, kan kolinomimetika orsaka blåstömningshinder.

Neurologiska tillstånd

Kramper: Kolinomimetika tros ha viss potential att orsaka generaliserade konvulsioner. Krampaktivitet kan dock även vara ett uttryck för Alzheimers sjukdom.

Kolinomimetika kan möjligen förvärra eller inducera extrapyramidala symtom.

Neuroleptiskt malignt syndrom (NMS)

NMS, ett potentiellt livshotande tillstånd som karakteriseras av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, medvetanderubbning och förhöjda nivåer av kreatinfosfokinas i serum, har rapporterats förekomma i mycket sällsynta fall i samband med donepezilbehandling, särskilt hos patienter som samtidigt använder antipsykotika. Ytterligare tecken kan inkludera myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller får oförklarligt hög feber utan andra kliniska tecken på NMS, så ska behandlingen med donepezil avbrytas.

Pulmonella tillstånd

På grund av deras kolinomimetiska effekter, ska kolinesterashämmare förskrivas med försiktighet till patienter som har astma eller obstruktiv lungsjukdom i anamnesen.

Samtidig behandling med Aricept och andra acetylkolinesterashämmare, agonister eller antagonister till det kolinerga systemet, bör undvikas.

Svårt nedsatt leverfunktion

Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Mortalitet i kliniska prövningar i vaskulär demens

Tre kliniska prövningar med 6 månaders varaktighet utfördes för att studera individer som uppfyller NINDS-AIREN kriterierna för sannolik eller möjlig vaskulär demens (VaD). NINDS-AIREN kriterierna är skapade för att identifiera patienter vars demens förefaller att enbart bero på vaskulära orsaker och att utesluta patienter med Alzheimers sjukdom. I den första studien var mortalitetsgraden 2/198 (1,0 %) för donepezilhydroklorid 5 mg, 5/206 (2,4 %) för donepezilhydroklorid 10 mg och 7/199 (3,5 %) för placebo. I en andra studie var mortalitetsgraden 4/208 (1,9 %) för donepezilhydroklorid 5 mg, 3/215 (1,4 %) för donepezil hydroklorid 10 mg och 1/193 (0,5 %) för placebo. I den tredje studien var mortalitetsgraden 11/648 (1,7 %) för donepezilhydroklorid 5 mg och 0/326 (0 %) för placebo. Mortalitetsgraden för de tre VaD-studierna kombinerade i donepezilhydrokloridgruppen (1,7 %) var numeriskt högre än i placebogruppen (1,1 %). Denna skillnad var dock inte statistiskt signifikant. Majoriteten av dödsfallen hos patienter som antingen intog donepezilhydroklorid eller placebo förefaller vara resultatet av olika vaskulär-relaterade orsaker, som kan förväntas i den här äldre populationen med underliggande vaskulär sjukdom. En analys av samtliga allvarliga icke-dödliga och dödliga vaskulära händelser visade ingen skillnad i förekomst i donepezilhydroklorid-gruppen jämfört med placebo.

I poolade studier med Alzheimers sjukdom (n=4146) och när dessa studier med Alzheimers sjukdom slogs samman med andra demensstudier inkluderande studierna med vaskulär demens (total n=6888) översteg mortalitetsgraden i placebogruppen numeriskt mortalitetsgraden i donepezilhydrokloridgrupperna.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med en sällsynt ärftlig galaktos-intolerans, laktasbrist som förekommer hos samer eller glukos- och galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Donepezilhydroklorid och/eller någon av dess metaboliter inhiberar inte metabolismen av teofyllin, warfarin, cimetidin eller digoxin hos människa. Metabolismen av donepezil-hydroklorid påverkas inte av samtidig administrering av digoxin eller cimetidin. *In vitro* studier har visat att cytokrom P450

isoenzymerna 3A4 och till mindre del 2D6 har betydelse för metabolismen av donepezil. Interaktionsstudier *in vitro* har visat att ketokonazol och kinidin, som hämmar CYP 3A4 respektive 2D6, hämmar metabolismen av donepezil. Därför kan dessa båda och andra hämmare av CYP 3A4 såsom itraconazol och erytromycin och hämmare av CYP 2D6 såsom fluoxetin, hämma metabolismen av donepezil. I en studie på friska frivilliga ökade ketokonazol medelkoncentrationen för donepezil med cirka 30 %. Substanser med enzyminducerande effekt såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin och alkohol kan reducera nivåerna av donepezil. Då betydelsen av den hämmande eller inducerande effekten ännu inte är känd, bör sådana läkemedelskombinationer användas med försiktighet. Donepezilhydroklorid har en potential att interferera med läkemedel som har antikolinerg aktivitet. Det finns också en potential för synergistisk aktivitet vid samtidig behandling med läkemedel såsom succinylkolin, andra neuromuskulära hämmande medel, kolinerga agonister eller betablockerare som har effekt på hjärtats retledningssystem.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med donepezil saknas. Djurstudier har inte visat på teratogen effekt men har visat på pre- och postnatal toxicitet (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Risken för människa är okänd.

Aricept skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Donepezil utsöndras i mjölk hos råttor. Det är inte känt om donepezilhydroklorid utsöndras i human bröstmjölk och det finns inga studier på ammande kvinnor. Därför bör kvinnor som behandlas med donepezil inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Donepezil har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Demens kan orsaka en försämrad förmåga att köra bil eller att handha maskiner. Donepezil kan också medföra trötthet, yrsel och muskelspasmer särskilt i början av behandling eller vid doshöjning. Hos Alzheimerpatienter som står på donepezil bör förmågan att köra bil eller handha komplicerade maskiner rutinmässigt utvärderas av behandlande läkare.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är diarré, muskelspasmer, trötthet, illamående, kräkningar och sömnlöshet.

Biverkningar där fler än några enstaka fall har rapporterats anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), och sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Infektioner		Förkylning			
Metabolism och nutrition		Anorexi			
Psykiska störningar		Hallucinationer** Agitation** Aggressivitet** Onormala drömmar och mardrömmar**			
Centrala och perifera nervsystemet		Synkope* Yrsel Sömnlöshet	Krampanfall*	Extrapyramidala symtom	Neuroleptiskt malignt syndrom
Hjärtat			Bradykardi	Sinoatriellt block Artrioventrikulärt block	
Magtarmkanalen	Diarré Illamående	Kräkningar Mag-tarmrubbingar	Gastrointestinal blödning Ventrikel- och duodenalsår Överproduktion av saliv		
Lever och gallvägar				Leverpåverkan inklusive hepatit***	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Pruritus			
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelkramp			Rabdomyolys****
Njurar och urinvägar		Urininkontinens			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Huvudvärk	Trötthet Smärta			
Undersökningar			Lättare stegring av muskulärt kreatinkinas i serum		
Skador och förgiftningar		Olycksfall			

* Vid utredning av patienter med synkope och krampanfall bör risken för hjärtblock eller långa sinusuppehåll övervägas (se avsnitt 4.4).

** I de fall av hallucinationer, onormala drömmar och mardrömmar, agitation och aggressivitet som har rapporterats har symtomen upphört efter dosreduktion eller efter utsatt behandling.

*** Vid fall av oförklarlig leverpåverkan bör utsättning av Aricept övervägas.

**** Rabdomyolys har rapporterats inträffa oberoende av malignt neuroleptikasyndrom och med ett tidsmässigt nära samband till start av behandling med eller doshöjning av donepezil.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den beräknade letala mediandosen för donepezilhydroklorid vid en enstaka peroral dos till möss och råttor är 45 respektive 32 mg/kg, eller cirka 225 respektive 160 gånger den maximala rekommenderade humana dosen på 10 mg per dag. Dosrelaterade tecken på kolinerg stimulering observerades hos djur och inkluderade minskade spontana rörelser, framstupa läge, stapplande gång, tårflöde, kloniska konvulsioner, andningsdepression, salivering, mios, fascikulering och minskad temperatur på kroppsytan.

Överdoser med kolinesterashämmare kan leda till kolinerg kris, som karakteriseras av kraftigt illamående, kräkningar, salivering, svettning, bradykardi, hypotension, andningsdepression, kollaps och konvulsioner. Ökande muskelsvaghet är en risk och kan leda till döden om andningsmuskulaturen är involverad.

Liksom vid alla fall av överdoser, skall allmänna understödjande åtgärder vidtas. Tertiära antikolinergika såsom atropin kan användas som antidot vid överdoser av Aricept. Intravenöst atropinsulfat som titreras till effekt rekommenderas: en initial dos på 1,0 till 2,0 mg iv med efterföljande doser baserade på det kliniska svaret. Atypiska reaktioner i blodtryck och hjärtfrekvens har rapporterats med andra kolinomimetika när de administrerats tillsammans med kvartära antikolinergika såsom glykopyrrolat. Det är inte känt om donepezilhydroklorid och/eller dess metaboliter kan avlägsnas genom dialys (hemodialys, peritonealdialys eller hemofiltration).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid demenssjukdomar, antikolinesteras; ATC-kod: N06DA02

Verkningsmekanism

Donepezilhydroklorid är en specifik och reversibel hämmare av acetylkolinesteras, det dominerande kolinesteraset i hjärnan. Donepezilhydroklorid är *in vitro* en över 1 000 gånger mer potent hämmare av detta enzym än av butyrylkolinesteras, ett enzym som huvudsakligen förekommer utanför det centrala nervsystemet.

Demens förknippad med Alzheimers sjukdom

Hos patienter med demensförknippad Alzheimers sjukdom som deltog i kliniska prövningar, gav Aricept 5 mg eller 10 mg en gång dagligen en hämning vid steady-state av acetylkolinesterasaktivitet efter dos (mätt i erytrocytmembran) på 63,6 respektive 77,3 %. Hämningen av acetylkolinesteras (AChE) i röda blodkroppar av donepezil har visat god överensstämmelse med förändringar i ADAS-cog, en känslig skattningsskala för kognitiv funktion. Potentialen för donepezilhydroklorid att ändra underliggande neuropatologi har inte studerats och därför kan Aricept inte anses ha någon effekt på sjukdomsförloppet.

Effekten av behandling med Aricept har studerats i fyra placebokontrollerade kliniska studier, två 6-månadersstudier och två ettårsstudier.

I 6-månadersstudierna gjordes en analys efter avslutad behandling med donepezil där en kombination av tre effektparametrar användes: ADAS-cog (skattningsskala av kognitiv funktion), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (en skattningsskala av den globala

funktionen), Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (en skattningsskala för att mäta förmågan att klara samhällsuppgifter, hemmet, fritidssysslor och personlig skötsel).

Patienter som uppfyllde nedan listade kriterier ansågs som ”responders”.

Effekt = Förbättring av ADAS-cog med minst 4 poäng
 Ingen försämring av CIBIC
 Ingen försämring av Activity of Daily Living Subscale of the
 Clinical Dementia Rating Scale

	% Effekt	
	ITT grupp (Intention-to-treat) n = 365	Evaluerbar grupp n = 352
Placebo grupp	10 %	10 %
Aricept 5 mg grupp	18 % *	18 % *
Aricept 10 mg grupp	21 % **	22 % **

* p <0,05

** p <0,01

Aricept gav en dosberoende statistiskt signifikant ökning av procenten patienter som bedömdes som ”responders”.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 3 till 4 timmar efter oral dos. Plasmakoncentrationerna och AUC stiger i proportion till dosen. Den terminala halveringstiden för elimination är cirka 70 timmar, vilket innebär att administrering av upprepade dagliga doser resulterar i ett gradvis närmande till steady-state. Ungefärligt steady-state uppnås inom 3 veckor efter påbörjad terapi. När steady-state väl uppnåtts uppvisar plasmakoncentrationerna av donepezil och den relaterade farmakodynamiska aktiviteten liten variabilitet under dagens lopp. Föda påverkade inte absorptionen av donepezilhydroklorid.

Distribution

Donepezilhydroklorid är till cirka 95 % bundet till humana plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen för den aktiva metaboliten 6-O-desmetyldonepezil är inte känd. Distributionen av donepezil i olika kroppsvävnader har inte undersökts slutgiltigt.

I en massbalansstudie som genomfördes med manliga, friska, frivilliga, som intagit en enstaka dos av 5 mg ¹⁴C-märkt donepezilhydroklorid hade efter 240 timmar ca 28 % av radioaktivt material ej återfunnits. Detta tyder på att donepezilhydroklorid och/eller dess metaboliter kan stanna kvar i kroppen under mer än 10 dagar.

Metabolism/eliminering

Donepezilhydroklorid utsöndras oförändrat i urinen och metaboliseras av cytokrom P450-systemet till ett flertal metaboliter, av vilka alla ännu inte identifierats. Efter administrering av en enstaka dos på 5 mg av ¹⁴C-märkt donepezilhydroklorid, förekom radioaktiviteten i plasma, uttryckt som procent av administrerad dos, primärt som oförändrat donepezil (30 %), 6-O-desmetyldonepezil (11 % - den enda metaboliten som uppvisar liknande aktivitet som donepezilhydroklorid), donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-desmetyldonepezil (7 %) och glukuronidkonjugatet av 5-O-desmetyldonepezil (3 %). Cirka 57 % av den totala administrerade radioaktiviteten återfanns i urinen (17 % som oförändrat donepezil) och 14,5 % återfanns i feces, vilket tyder på att biotransformering och urinutsöndring är de primära elimineringsvägarna. Det finns inga tecken som tyder på enterohepatisk recirkulation av donepezilhydroklorid och/eller någon av dess metaboliter.

Plasma koncentrationerna av donepezil sjunker med en halveringstid på cirka 70 timmar.

Kön, ras och rökningssanamnes har ingen kliniskt signifikant påverkan på plasmakoncentrationerna av donepezilhydroklorid. Farmakokinetiken för donepezil har inte formellt studerats på friska äldre eller på Alzheimerpatienter eller på patienter med vaskulär demens. Dock har plasmanivåns medelvärde hos patienter visat sig nästan helt överensstämma med den för unga friska frivilliga.

Patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion hade ökade steady-state koncentrationer av donepezil; AUC ökade i medeltal 48 % och $C_{\max}$ 39 % (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Omfattande tester med försöksdjur har visat att substansen orsakar få effekter utöver de avsedda farmakologiska effekter som följer av dess verkan som kolinerg stimulerare (se avsnitt 4.9). Donepezil är inte mutagen i bakterie- och däggdjursceller vid mutationstest. Vissa klastogena effekter observerades *in vitro* vid koncentrationer direkt toxiska för cellerna och mer än 3 000 gånger plasmakoncentrationen vid steady-state. Inga klastogena eller andra genotoxiska effekter har observerats i musmikrokärnemodellen *in vivo*. I långtidsstudier avseende karcinogenicitet fann man inga belägg för tumörframkallande potential vare sig på råttor eller möss.

Donepezilhydroklorid hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor och var inte teratogent hos råttor eller kaniner men hade en liten effekt på dödföddheten och tidig överlevnad hos ungarna, när det gavs i doser 50 gånger större än humandosen till dräktiga råttor (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Filmdragering

Talk
Makrogol
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172) (endast 10 mg)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Burkar: 3 år
Blister: 4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar (HDPE): Förpackningar med 28, 30 och 100 tabletter.

Blister (PVC/aluminium): Förpackningar med 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 112 och 120 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 12776
10 mg: 12777

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.7.1997
Datum för den senaste förnyelsen: 10.1.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.01.2020