

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 administreringsätt

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 mildt 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.

Administreringsätt

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 kreatinfosfokinase 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 and 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 itrakonazol 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 bröstmjolk 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 muskeltkrampar 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, muskeltkramp, 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 Sömlöshet | Krampanfall* | Extrapiramidala 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 | | | |
| Muskuloskeletal 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

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 understödande 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 erythrocytmembran) 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 musmikrokärnmodellen *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