

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aricept® 5 mg filmdrasjerte tabletter
Aricept® 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg donepezilhydroklorid som tilsvarer 4,56 mg donepezil fri base.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg donepezilhydroklorid som tilsvarer 9,12 mg donepezil fri base.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver Aricept 5 mg filmdrasjerte tablett inneholder 87,17 mg laktosemonohydrat.

Hver Aricept 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 174,33 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Aricept 5 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket "ARICEPT" på en side og "5" på den andre siden.

Aricept 10 mg filmdrasjerte tabletter er gule, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter merket "ARICEPT" på en side og "10" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Symptomatisk behandling av Alzheimers demens av mild til moderat alvorlig grad.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer.

Behandling med donepezilhydroklorid bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson, som kan sørge for legemiddelinntaket hos pasienten, er tilgjengelig.

Dosering

Voksne/eldre:

Startdose 5 mg en gang daglig. Daglig dose på 5 mg bør opprettholdes i minst 1 måned for å kunne vurdere tidligste kliniske respons på behandling, samt for å oppnå steady-state konsentrasjoner. Dosen kan etter dette økes til 10 mg en gang daglig. Maksimum anbefalte dose er 10 mg daglig. Doser utover 10 mg daglig er ikke undersøkt i kliniske studier.

Effekten av donepezil er undersøkt i to placebokontrollerte studier på opptil ett års varighet. Åpne kliniske studier indikerer at donepezil trygt kan gis i opptil 2 år. Ved opphør av behandling ses en reduksjon av klinisk effekt oppnådd med donepezil (se pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon:

Donepezil er ikke anbefalt brukt hos barn og ungdom under 18 år.

Pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon:

Det er ikke nødvendig å endre dosen for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

På grunn av mulig økt risiko ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se avsnitt 5.2 Farmakokinetiske egenskaper), bør opptrapping av dosen gjøres i henhold til individuell toleranse. Det foreligger ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Donepezil tas oralt om kvelden, like før sengetid.

Ved søvnforstyrrelser, inkludert unormale drømmer, mareritt eller søvnløshet (se pkt. 4.8) kan det vurderes å ta donepezil om morgenen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor donepezilhydroklorid, piperidinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandlingen bør initieres og veiledes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Diagnostisering bør gjøres i tråd med aksepterte retningslinjer (f.eks. DSM IV, ICD 10). Behandling skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere legemiddelinntak for pasienten (se pkt. 5.1). Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge det foreligger terapeutisk gevinst for pasienten. Klinisk gevinst bør derfor revurderes jevnlig. Avslutning av behandlingen bør revurderes når det ikke lenger foreligger bevis for klinisk gevinst for pasienten. Individuell respons av donepezil kan ikke predikeres. Etter seponering vil pasientens funksjon falle tilbake til nivået pasienten ville hatt uten behandling. Bruk av donepezil ved alvorlig Alzheimers demens, andre former for demens eller andre former for svekket hukommelse (f.eks. aldersrelatert kognitiv nedsettelse) er ikke undersøkt.

Anestesi: Donepezilhydroklorid, som en kolinesterasehemmer, vil sannsynligvis forsterke effekten av suksametone under anestesi.

Kardiovaskulære tilstander: Kolinesterasehemmere kan på grunn av deres farmakologiske virkning, ha vagoton effekt på hjerterytmen (f.eks. bradykardi). Risikoen for denne effekten kan være spesielt viktig for pasienter med "sick sinus syndrom" eller andre supraventrikulære ledningsforstyrrelser som f.eks. sinoatrialt eller atrioventrikulært blokk.

Det er rapportert synkope og kramper. Ved undersøkelse av slike pasienter bør mulighet for hjerteblokk og lang sinuspause vurderes.

Etter markedsføring er det rapportert forlengelse av QTc-intervall og torsade de pointes (se pkt. 4.5 og 4.8). Vis forsiktighet hos pasienter med preeksisterende eller familiær QTc-forlengelse, hos pasienter behandlet med legemidler som påvirker QTc-intervallet og hos pasienter med relevant preeksisterende hjertesykdom (f.eks. ukompensert hjertesvikt, nylig hjerteinfarkt, bradyarytmier), eller elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hypomagnesemi). Klinisk monitorering (EKG) kan være nødvendig.

Gastrointestinale tilstander: Pasienter med økt risiko for å utvikle ulcus, f.eks. pasienter med tidligere ulcus eller pasienter som samtidig behandles med NSAIDs, bør følges nøye med henblikk på symptomer. Studier med donepezilhydroklorid viste imidlertid ingen økning sammenlignet med placebo på insidensen av peptisk ulcus eller gastrointestinal blødning.

Urogenitalia: Selv om det ikke er påvist i kliniske studier med donepezil, kan kolinomimetika muligens forårsake blæretømningsforstyrrelser.

Nevrologiske tilstander: Kolinomimetika antas å ha et visst potensiale til å forårsake generaliserte krampeanfall. Anfallsaktivitet kan imidlertid også være en manifestasjon av Alzheimers sykdom. Kolinomimetika kan ha potensiale til å forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer.

Malignt nevroleptikasyndrom: Malignt nevroleptikasyndrom er en potensielt livstruende tilstand som kjennetegnes ved hypertermi, muskelstivhet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og forhøyet kreatinfosfokinase-nivå i serum. Ytterligere tegn kan være myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt.

Malignt nevroleptikasyndrom er rapportert å forekomme i svært sjeldne tilfeller i forbindelse med donepezilbehandling, spesielt hos pasienter som samtidig bruker antipsykotika.

Dersom en pasient utvikler tegn og symptomer som kan tyde på malignt nevroleptikasyndrom, eller får uforklarlig høy feber uten andre kliniske kjennetegn på malignt nevroleptikasyndrom, så skal behandlingen med donepezil avbrytes.

Pulmonale tilstander: På grunn av kolinomimetisk effekt bør kolinesterasehemmere gis med forsiktighet til pasienter med kjent astma eller obstruktiv lungesykdom.

Samtidig administrasjon av donepezil med andre acetylkolinesterase-inhibitorer, kolinerge agonister eller antagonist bør unngås.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon: Det foreligger ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Mortalitet i kliniske studier på vaskulær demens

Det har vært gjennomført tre kliniske studier med seks måneders varighet for å undersøke personer som tilfredsstiller NINDS-AIREN kriteriene for sannsynlig eller mulig vaskulær demens (VaD). NINDS-AIREN kriteriene er utarbeidet for å identifisere pasienter med en demens som synes utelukkende å skyldes vaskulære forhold, og for å ekskludere pasienter med Alzheimers demens. I den første studien var mortalitetsraten henholdsvis 2/198 (1,0%) med donepezilhydroklorid 5 mg, 5/206 (2,4%) med donepezilhydroklorid 10 mg, og 7/199 (3,5%) med placebo. I den andre studien var mortalitetsraten henholdsvis 4/208 (1,9%) med donepezilhydroklorid 5 mg, 3/215 (1,4%) med donepezilhydroklorid 10 mg, og 1/193 (0,5%) med placebo. I den tredje studien var mortalitetsraten henholdsvis 11/648 (1,7%) med donepezilhydroklorid 5 mg, og 0/326 (0%) med placebo. Den samlede mortalitetsraten for donepezilhydrokloridgruppene i de tre studiene (1,7%) var numerisk høyere enn i placebogruppen (1,1%), men forskjellen var ikke statistisk signifikant. De fleste av dødsfallene hos pasienter som fikk behandling med enten donepezilhydroklorid eller placebo har tilsynelatende ulike vaskulært relaterte årsaker, hvilket kan forventes hos denne gruppen eldre med underliggende vaskulær sykdom. En analyse av alle alvorlige ikke-fatale og fatale vaskulære hendelser viste ingen forskjeller i forekomst mellom gruppen som fikk behandling med donepezilhydroklorid og placebogruppen.

I poolede studier på Alzheimers demens (n=4146), samt når disse studiene ble poollet med andre demensstudier, inkludert studier på vaskulær demens (total n=6888), var mortalitetsraten i placebogruppene numerisk høyere enn i gruppen som fikk behandling med donepezilhydroklorid.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose-intoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Donepezilhydroklorid og/eller noen av dets metabolitter inhiberer ikke metabolismen av teofyllin, warfarin, cimetidin, digoxin, tioridazin, risperidon, karbidopa/levodopa, sertralin eller ketokonazol i mennesker. Metabolismen av donepezilhydroklorid er ikke påvirket av samtidig administrasjon av cimetidin, digoxin, tioridazin, risperidon, karbidopa/levodopa eller sertralin. *In vitro* studier har vist at cytokrom P450 isoenzymene 3A4 og i mindre grad 2D6 er involvert i metabolismen av donepezil. Interaksjonsstudier utført *in vitro* viser at ketokonazol og quinidin, som inhiberer henholdsvis CYP 3A4 og 2D6, inhiberer donepezilmetabolisme. Derfor kan slike og andre CYP3A4 inhibitorer som itraconazol og erytromycin, og CYP2D6 inhibitorer som fluoxetin, inhibere metabolismen av donepezil. I en studie på friske frivillige med ketokonazol ble gjennomsnittlig donepezilkonsentrasjon økt med ca. 30 %.

Enzyminduserere som rifampicin, fenytoin, karbamazepin og alkohol, kan redusere nivåene av donepezil. Siden betydningen av en inhiberende eller induserende effekt ikke er kjent, bør slike kombinasjoner brukes med forsiktighet.

Donepezilhydroklorid har potensiale til å interferere med medikamenter med antikolinerg effekt. Det er også potensielt fare for synergistisk effekt ved samtidig behandling med medikamenter som suksinylkolin, andre neuromuskulære blokkere, suksameton, kolinerge agonister eller betablokkere som har effekt på hjertets ledningsevne. Interaksjoner med muskelrelaksantia med kolinerge egenskaper kan forekomme.

Det er rapportert tilfeller med forlengelse av QTc-intervall og torsade de pointes etter bruk av donepezil. Det anbefales forsiktighet når donepezil brukes i kombinasjon med andre legemidler som er kjent for å forlenge QTc-intervallet. Klinisk monitorering (EKG) kan være nødvendig. Eksempler er:

- antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin)
- antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol)
- noen antidepresiva (f.eks. citalopram, escitalopram, amitriptylin)
- andre antipsykotika (f.eks. fenotiazinderivater, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- noen antibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin, levofloksacin, moksifloksacin)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av donepezil hos gravide kvinner. Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter, men har vist peri-og postnatal toksisitet (se pkt. 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Donepezil skal ikke brukes ved graviditet med mindre det foreligger et klart behov.

Amming

Donepezil utskilles i melk hos rotter. Det er ukjent om donepezil går over i morsmelk, og det foreligger ingen studier med ammende kvinner. Donepezil skal derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Donepezil har en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og betjene maskiner.

Alzheimers demens kan medføre redusert evne til å kjøre bil og betjene maskiner. I tillegg kan donepezil medføre søvnighet, svimmelhet og muskelkramper, i hovedsak initialt eller ved økning av dosen. Pasientens evne til å kjøre bil eller betjene maskiner bør rutinemessig vurderes av behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene er diaré, muskelkramper, tretthet, kvalme, brekninger og insomni.

Bivirkninger rapportert som mer enn isolerte tilfeller er listet nedenfor, klassifisert etter organsystem og hyppighet. Hyppighet er definert slik: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organsystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ukjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Forkjølelse				
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer		Anoreksi				
Psykiatriske lidelser		Hallusinasjoner** Agitasjon** Agressiv oppførsel** Unormale drømmer og mareritt**				Økt libido Hyperseksualitet
Nevrologiske sykdommer		Synkope* Svimmelhet Insomni	Kramper*	Ekstrapyramidale symptomer	Malignt nevroleptika-syndrom	Pleurothotonus (Pisa-syndrom)
Hjerte-sykdommer			Bradykardi	Sinoatrial blokk Atrioventrikulær blokk		Polymorf ventrikel-takykardi, inkludert torsade de pointes; Elektrokardiogram forlenget QT-intervall
Gastro-intestinale sykdommer	Diaré Kvalme	Oppkast Magebesvær	Gastro-intestinale blødninger Mage- og duodenalsår			
Sykdommer i lever og galleveier				Leverdysfunksjon inkludert hepatitt ***		
Hud og underhuds-sykdommer		Utslett Kløe				
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelkramper			Rabdomyolyse ****	
Sykdommer i nyre og urinveier		Urininkontinens				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Hodepine	Tretthet Smerte				
Undersøkelser			Små økninger i			

			serumkonsentrasjon av muskulært kreatinkinase			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Ulykker, inkludert fall				

* Ved undersøkelse av pasienter for synkope og kramper bør muligheten for hjertebløkk eller lang sinuspause overveies (se pkt. 4.4).

** Rapporter om hallusinasjoner, unormale drømmer, mareritt, agitasjon og aggressiv oppførsel har opphørt ved dosereduksjon eller seponering

*** Ved tilfeller av uforklarlig leverdysfunksjon bør seponering av donepezil overveies.

**** Rhabdomyolyse er rapportert å oppstå uavhengig av nevroleptisk malignt syndrom og i nær tidsmessig sammenheng med oppstart av donepezil eller doseøkning.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Estimert median letal dose av donepezilhydroklorid etter administrasjon av en enkeltdose oralt til mus og rotter er henholdsvis 45 og 32 mg/kg, eller ca. 225 og 160 ganger høyere enn maksimalt anbefalte dose til menneske på 10 mg/dag. Doserelaterte tegn på kolinerg stimulering ble observert i dyr og omfattet redusert spontan bevegelse, skråstilt posisjon, stakkato gange, tåreflod, kloniske krampeanfallet, respirasjonsdepresjon, spyttsekresjon, miose, fasikulasjon og lavere temperatur på kroppsoverflaten.

Overdosering med kolinesterasehemmer kan resultere i kolinerg krise karakterisert ved uttalt kvalme, brekninger, spyttsekresjon, svette, bradykardi, hypotensjon, respirasjonsdepresjon, kollaps og krampeanfallet. Økt muskelsvakhet er en mulighet og kan forårsake død hvis respirasjonsmuskulaturen er involvert.

Som i ethvert tilfelle av overdose, skal generell støttende behandling gis. Tertiære antikolinergika som atropin, kan brukes som antidot. Intravenøs atropinsulfat titrert til effekt anbefales; initial dose 1,0-2,0 mg i.v. med påfølgende dosering basert på klinisk respons. Atypisk respons på blodtrykk og hjerterytme er rapportert med andre kolinomimetika ved samtidig administrasjon av kvartære antikolinergika som glykopyrrolat. Det er ukjent om donepezilhydroklorid og/eller dets metabolitter kan fjernes ved dialyse (hemodialyse, peritoneal dialyse eller hemofiltrasjon).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot demens; ATC-kode: N06D A02

Virkningsmekanisme

Donepezilhydroklorid er en spesifikk og reversibel hemmer av acetylkolinesterase, som er den predominante kolinesterase i hjernen. Donepezilhydroklorid er *in vitro* en 1 000 ganger mer potent hemmer av dette enzymet enn av butyrylkolinesterase som finnes hovedsakelig utenfor sentralnervesystemet.

Alzheimers demens

Hos pasienter med Alzheimers demens som deltok i kliniske studier, medførte administrasjon av en daglig dose på 5 eller 10 mg av donepezil steady state inhibering av acetylkolinesteraseaktivitet (målt i erytrocyttmembraner) på henholdsvis 63,6 % og 77,3 % målt etter dosering. Hemming av acetylkolinesterase (AChE) i røde blodlegemer er vist å korrelere til endringer i ADAS-cog som er en skala for undersøkelse av kognitiv funksjon. Donepezilhydroklorids potensiale til å påvirke den underliggende neuropatologien er ikke blitt undersøkt. Donepezil kan derved ikke anses å ha effekt på progresjon av sykdommen.

Effekten av behandling med donepezil er studert i fire placebokontrollerte kliniske studier; to studier av 6 måneders varighet og to studier av ett års varighet.

I de kliniske undersøkelsene ble det utført en analyse etter avsluttet 6 måneders donepezilbehandling hvor man benyttet en kombinasjon av tre effektkriterier; ADAS-cog (et mål for kognitiv funksjon), "Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input" (et mål for global funksjon) og "Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale" (et mål for evne til samfunnsoppgaver, hjem, hobbyer og personlig pleie).

Pasienter som oppfylte kriteriene nevnt nedenfor ble ansett som respondere til behandlingen:

Respons = Forbedring av ADAS-cog med minst 4 poeng
 Ingen forverrelse av CIBIC
 Ingen forverrelse av "Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale"

	% Respons	
	Intent to Treat populasjon n=365	Evaluerbar Populasjon n=352
Placebo Gruppe	10%	10%
Donepezil 5-mg Gruppe	18%*	18%*
Donepezil 10-mg Gruppe	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil viste en doseavhengig statistisk signifikant økning i prosent av pasienter som ble bedømt som respondere.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca 3-4 timer etter oral dose. Plasmakonsentrasjonen og arealet under kurven øker proporsjonalt med dosen. Den terminale disposisjonshalveringstiden er ca. 70 timer. Steady state oppnås etter ca. 3 ukers behandling. Ved steady state vil stabile plasmakonsentrasjoner og farmakodynamisk aktivitet vise liten variasjon mellom doseringsintervallene. Samtidig matinntak påvirker ikke absorpsjonen.

Distribusjon:

Plasmaproteinbindingen er ca. 95%. Plasmaproteinbindingen av den aktive metabolitten 6-O-desmetyldonepezil er ikke kjent. Distribusjon av donepezilhydroklorid til ulike vev er ikke helt fastslått. Imidlertid har man i en massebalansestudie utført hos friske frivillige menn, sett at ca. 28 % av merket substans ikke er gjenfunnet 240 timer etter administrasjon av en enkelt dose av 5 mg ^{14}C merket donepezilhydroklorid. Dette indikerer at donepezilhydroklorid og/eller dets metabolitter kan forbli i kroppen i mer enn 10 dager.

Biotransformasjon/Eliminasjon

Donepezilhydroklorid utskilles både uforandret i urin og metaboliseres i noen grad via cytokrom P-450 systemet til flere metabolitter, hvor ikke alle er identifisert. Etter en enkelt dose av 5 mg ¹⁴C merket donepezilhydroklorid var plasmaradioaktivitet, uttrykt i prosent av administrert dose, tilstede primært som intakt donepezilhydroklorid (30%), 6-O-desmetyldonepezil (11 %- eneste metabolitt som viser lignende aktivitet som donepezilhydroklorid), donepezil-cis-N-oksidi (9%), 5-O-desmetyldonepezil (7%) og glukuronidkonjugatet av 5-O-desmetyldonepezil (3%). Totalt gjenfinnes ca. 57% av radioaktiviteten i urin (17% uomodannet donepezil) og 14,5% i fæces, hvilket indikerer biotransformasjon og renal ekskresjon som primære eliminasjonsveier. Det er ingen ting som tyder på at donepezilhydroklorid eller dets metabolitter har enterohepatisk kretsløp.

Halveringstid: Plasmakonsentrasjon av donepezil avtar med en halveringstid på ca. 70 timer.

Kjønn, rase eller røyking har ingen klinisk signifikant innflytelse på plasmakonsentrasjon av donepezilhydroklorid. Farmakokinetikken til donepezil er ikke formelt studert i friske eldre forsøkspersoner eller i Alzheimerpasienter. Gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner i pasienter var imidlertid tett sammenfallende med resultater i unge friske forsøkspersoner.

Pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon hadde økt donepezil steady state konsentrasjoner; gjennomsnittlig AUC med 48% og gjennomsnittlig C_{max} med 39% (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Omfattende testing i forsøksdyr har vist at denne forbindelsen medfører få bivirkninger utover den forventede farmakologiske effekten som er konsistent med virkning som kolinerg stimulator (se pkt.4.9). Donepezil er ikke mutagent i bakterie- eller pattedyr-celle mutasjonstest. Enkelte klastogene effekter ble observert *in vitro*. Ingen klastogene eller gentoksiske effekter ble observert i mikronukleus test på mus *in vivo*. Langtidskarsinogenitetsstudier avdekket ingen spesiell risiko for mennesker. Donepezilhydroklorid hadde ingen effekt på fertilitet hos rotter, og var ikke teratogent i rotter og kaniner, men hadde en svak effekt på dødfødsler og tidlig overlevelse når det ble gitt til drektige rotter i doser 50 ganger den maksimale humane doseringen (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Mikrokrystallinsk cellulose

Hydroksypropylcellulose

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Talkum

Makrogol 8000

Hypromellose

Titandioksid «E171»

Gult jernoksid «E172» (10 mg)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30° C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 mg tabletter:

Tablettboks (HDPE) á 100 tabletter

Endose/enpac blister brett (PVC/Aluminium):

28 enpac, kalenderpakning, 98 enpac, kalenderpakning, 50 x 1 endosepakning

10 mg tabletter:

Tablettboks (HDPE) á 100 tabletter

Endose/enpac blister brett (PVC/Aluminium):

98 enpac kalenderpakning, 50 x 1 endosepakning

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS, Lysaker, Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

5 mg: 96-3400

10 mg: 96-3401

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mars 1998

Dato for siste fornyelse: 19. mars 2008

10. OPPDATERINGSDATO

12.10.2022