



אפריל 2018

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,

העדכונים הבאים בעלון לצרכן ובעלון לרופא דווחו למשרד הבריאות כנוטיפיקציה עבור התכשיר:

Asenta 5, Asenta 10 / 10 אסנטה 5, אסנטה 10

Contains: Donepezil Hydrochloride

התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

For the treatment of mild to moderately severe Alzheimer's dementia

השינויים אשר מהווים החמרה או שינוי מהותי מפורטים להלן (שינויים נוספים ניתן לראות בעלון המאושר עצמו).
תוספות מסומנות ברקע צהוב.

העלון לצרכן והעלון לרופא הועברו לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות <http://www.health.gov.il> וניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת פריגו ישראל, בטלפון: 03-5773700.

בברכה,

יעל תומר
רוקחת ממונה

עלון לצרכן:

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

אסנטה 5 מ"ג, 10 מ"ג

טבליות

כל טבליה של אסנטה 5 מ"ג מכילה: 5-40 מ"ג של דונפזיל הידרוכלוריד (Donepezil Hydrochloride) 5 mg.
כל טבליה של אסנטה 10 מ"ג מכילה: 10 מ"ג דונפזיל הידרוכלוריד Donepezil Hydrochloride 10 mg

חומרים בלתי פעילים: ראה סעיף 6 בעלון.

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח. שמור עלון זה, ייתכן ותרצה לעיין בו שוב.
תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה. התרופה מיועדת למבוגרים בלבד.

1. למה מיועדת התרופה?

לטיפול בדמנציה קלה עד בינונית של מחלת האלצהיימר.
קבוצה תרפויטית: מעכבי האנזים אצטילכולין אסטראז.
אצטילכולין מעורב בתהליכי זיכרון במוח. דונפזיל מעלה את כמות האצטילכולין על ידי עיכוב פעולת הפירוק שלו שנעשית על ידי אצטילכולין אסטראז.
דונפזיל משמש לטיפול בסימפטומים של מחלת האלצהיימר כמו אובדן זיכרון גובר, בלבול ושינויים התנהגותיים, הפוגעים בשגרת חייהם התקינה של המטופלים.

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש באסנטה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל דונפזיל הידרוכלוריד, לנגזרות של פיפרידין או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6: "מידע נוסף" בעלון זה).

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

לפני הטיפול בתרופה היוועץ ברופא אם אתה סובל או סבלת בעבר מ:

- כיבים בקיבה או בתריסרון.
 - התקפים או עוויתות.
 - מחלת לב (קצב לב לא סדיר או איטי מאד).
 - אסתמה או מחלת ריאות כרונית אחרת.
 - בעיות בכבד או הפטיטיס.
 - קושי במתן שתן או מחלת כליה מתונה.
- מטופלים עם מחלת כליות יכולים להשתמש באסנטה, אך יש להיוועץ ברופא.
מטופלים עם מחלת כבד קלה עד בינונית יכולים להשתמש באסנטה, אך יש להיוועץ ברופא.
השימוש בתרופה אינו מומלץ בחולים עם מחלת כבד חמורה.
אם אחד מהמצבים הרשומים מעלה חלים עליך, ספר על כך לרופא או לרוקח לפני תחילת הטיפול באסנטה.
יש ליידע את הרופא או הרוקח על המטפל שלך. המטפל יוכל לסייע לך ליטול את התרופות כנדרש.
אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה כולל תרופות צמחיות, ספר על כך לרופא או לרוקח, מכיוון שתרופות אלו עלולות להשפיע על היעילות של אסנטה.
במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח את התרופות הבאות:
- תרופות אחרות לטיפול במחלת האלצהיימר כגון גלנטמין.

- משככי כאבים או תרופות לטיפול בדלקת פרקים, כגון: אספירין, תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידיות (NSAIDs) (למשל איבופרופן או דיקלופנאק סודיום).
- תרופות אנטי כולינרגיות, כמו טולטרודין.
- אנטיביוטיקה, כגון אריתרומיצין וריפאמפיצין.
- תרופות לטיפול בפטריות, כגון קטוקונזול, **איטרקונזול**.
- תרופות נגד דיכאון, כגון פלואוקסטין.
- תרופות נגד פרקוסים (אפילפסיה), כגון פניטואין או קארבאמזפין.
- תרופות לטיפול ב**מצבך הלבבי בתפקוד הלב**, כגון קינידין או חוסמי בטא (למשל פרופנולול ואטנולול).
- תרופות להרפיית שרירים, כגון דיאזפם, סוקסינילכולין.
- תרופות להרדמה כללית.

ניתוחים ובדיקות בזמן לקיחת אסנטה

במידה ואתה עומד לעבור ניתוח (כולל ניתוח דנטלי) או כל פעולה הכרוכה בהרדמה, יש להודיע לרופא המרדים ולרופא המטפל שאתה נוטל אסנטה. אסנטה עלולה להשפיע על כמות החומר המרדים הנדרש.

שימוש באסנטה עם מזון

למזון אין השפעה על פעילות התרופה.

שימוש באסנטה וצריכת אלכוהול

אין לשתות אלכוהול בזמן הטיפול באסנטה. האלכוהול עלול להשפיע על פעילות התרופה.

נהיגה ושימוש במכונות

מחלת האלצהיימר עלולה לפגוע ביכולת שלך לנהוג או להפעיל מכונות או מכשירים מסוכנים. למען בטיחותך, אסור לך לבצע פעולות אלו אלא אם הרופא אישר לך.

כמו כן, אסנטה עלולה לגרום לעייפות, סחרחורת והתכווצות שרירים. אם מופיעות תופעות אלו אין לנהוג או להפעיל מכונות או מכשירים מסוכנים.

הריון והנקה

אין להשתמש באסנטה במהלך הנקה.

יש להימנע ברופא אם את בהריון או מניקה, ואם ייתכן שנכנסת להריון או שאת מתכננת להיכנס להריון יש להיוועץ ברופא לפני השימוש באסנטה.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

התרופה מכילה לקטוז. אם אתה רגיש לסוכרים מסוימים, יש להיוועץ ברופא לפני תחילת הטיפול באסנטה.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

- תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח. המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד.

- **המינון המקובל הוא:**

בדרך כלל כמינון התחלתי יש ליטול 5 מ"ג אסנטה כל לילה.

לאחר חודש, יתכן והרופא ימליץ לך ליטול 10 מ"ג אסנטה כל לילה.

יש ליטול טבליית אסנטה **שלמה** עם **מצע** מים לפני השינה. **הטבליה בעלת ציפוי ולכן אין לכתוש, ללעוס או לחצות אותה.**

חוזק התרופה עשוי להשתנות בהתאם למשך הזמן בו אתה נוטל את התרופה והמלצות הרופא.

- המינון המקסימלי המומלץ הוא 10 מ"ג אסנטה כל לילה.

- **אין לעבור על המנה המומלצת.** אין לשנות את המינון ללא הוראה מרופא. יש להתמיד בטיפול באסנטה כפי שהומלץ על ידי הרופא.

• משך הטיפול באסנטה:

הרופא או הרוקח שלך ימליצו לך על משך הטיפול באסנטה. עליך להיבדק על ידי רופא מעת לעת במהלך הטיפול כדי להעריך את הסימפטומים והטיפול.

• שימוש בילדים:

תרופה זו אינה מיועדת לילדים ולמתבגרים (מתחת לגיל 18 שנים).

• **אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר של אסנטה או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך.** סימנים למנת יתר של אסנטה כוללים בחילות והקאות, ריור, הזעה, קצב לב איטי, לחץ דם נמוך (סחרחורת בעת המעבר לעמידה), קושי בנשימה, אובדן הכרה, פרכוסים או עוויתות.

אין ליטול יותר מטבליה אחת ליום.

• **אם שכחת ליטול אסנטה בזמן הדרוש, קח את המנה הבאה בזמן הדרוש.** אין ליטול מנה כפולה כדי לפצות על המנה שנשכחה. יש ליטול את המנה הבאה כרגיל ביום שלמחרת. אם שכחת ליטול אסנטה לתקופה הארוכה יותר משבוע, היוועץ ברופא לפני שתשוב ליטול אסנטה.

• **אם אתה מפסיק את נטילת אסנטה:**

אין להפסיק ליטול את התרופה, אלא אם הרופא הורה לך לעשות כך. אם אתה מפסיק ליטול אסנטה, יתרונות הטיפול ייעלמו בהדרגה.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק את התווית והמנה בכל פעם שהנך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הנך זקוק להם. אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש באסנטה, היוועץ ברופא או ברוקח.

4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש באסנטה עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. יתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

עליך לפנות לרופא מיד אם מופיעות התופעות החמורות הבאות, ייתכן ותזדקק לטיפול רפואי דחוף:

- נזק לכבד, כגון: צהבת (הפטיטיס). הסימפטומים הם: בחילות והקאות, חוסר תיאבון, תחושה כללית רעה, חום, גירוד, הצהבה של העור והעיניים ושתן בצבע כהה (מופיעות בשכיחות של עד משתמש אחד מתוך 1,000).
- כיבים בקיבה או בתריסרון. הסימפטומים הם: כאבי בטן ואי נוחות (הרגשה של בעיות בעיכול) באזור הבטן בין הטבור לעצם החזה (מופיעות בשכיחות של עד משתמש אחד מתוך 100).
- דימום בקיבה או במעי. מתבטא בצואה שחורה או בדם גלוי בפי הטבעת (מופיעות במשתמש אחד מתוך 100).
- פרכוסים או עוויתות (מופיעות בשכיחות של עד משתמש אחד מתוך 100).
- תסמונת ניורולפטית ממאירה (NMS = Neuroleptic malignant syndrome). הסימנים ל-NMS כוללים: חום גבוה, נוקשות שרירים, הזעה או ירידה ברמת ההכרה (מופיעות בשכיחות של עד משתמש אחד מתוך 10,000).
- חולשת שרירים, רגישות או כאב בשרירים, ובפרט אם באותו הזמן אתה חש חולה, יש לך חום או שתן כהה. סימנים אלו עלולים להיגרם על ידי מצב לא תקין של פירוק לא תקין של פירוק רקמת שריר, אשר עלול להיות מסכן חיים ולגרום לבעיות בכליות (מצב זה נקרא תמס שריר או רבדומיוליזיס) (מופיעות בשכיחות של עד משתמש אחד מתוך 10,000).

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1,000):

- חולשת שרירים, רגישות או כאב בשרירים, ובפרט אם באותו הזמן אתה חש חולה, יש לך חום או שתן כהה. סימנים אלו עלולים להיגרם על ידי מצב לא תקין של פירוק רקמת שריר, אשר עלול להיות מסכן חיים ולגרום לבעיות בכליות (מצב זה נקרא תמס שריר או רבדומיוליזיס).
- כיבים בקיבה או בתריסרון. הסימפטומים הם: כאבי בטן ואי נוחות (הרגשה של בעיות בעיכול) באזור הבטן בין הטבור לעצם החזה.
- דימום בקיבה או במעי. מתבטא בצואה שחורה או בדם גלוי בפי הטבעת.
- פרכוסים או עוויתות.

תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 10,000):

- תסמונת ניורולפטית ממאירה (NMS). הסימנים ל-NMS כוללים: חום גבוה, נוקשות שרירים, הזעה או ירידה ברמת ההכרה.
- נזק לכבד, כגון: צהבת (הפטיטיס). הסימפטומים הם: בחילות והקאות, חוסר תיאבון, תחושה כללית רעה, חום, גירוד, הצהבה של העור והעיניים ושתן בצבע כהה.

תופעות לוואי נוספות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה):

שלשול, בחילות והקאות, כאבי ראש.

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב-1-10 משתמשים מתוך 100 בשכיחות של עד משתמש אחד מתוך 10):
התכווצויות שרירים, עייפות, נדודי שינה, הצטננות, חוסר תיאבון, הזיות, חלומות מוזרים כולל סיוטים, חוסר שקט, התנהגות תוקפנית, התעלפות, סחרחורת, אי נוחות בבטן, פריחה, גירוד, חוסר שליטה במתן שתן, כאבים, נטייה לתאונות (מטופלים נוטים יותר ליפול ולהיפצע).

תופעות לוואי שאינן שכיחות (מופיעות ב-1-10 משתמשים מתוך 1,000 בשכיחות של עד משתמש אחד מתוך 100):

קצב לב איטי, הפרשת רוק מוגברת.

תופעות לוואי נדירות (מופיעות ב-1-10 משתמשים מתוך 10,000 בשכיחות של עד משתמש אחד מתוך 1,000):
נוקשות, רעד, תנועות לא רצויות בעיקר של הפנים והלשון אך גם של הגפיים.
אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

דיווח על תופעות לוואי:

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור:

<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

בנוסף, ניתן לדווח לחברת פריגו באמצעות הכתובת הבאה: www.perrigo-pharma.co.il

5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי אריזת הקרטון ואריזת הבליסטר. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- יש לאחסן מתחת ל-25°C.
- אין להשליך תרופות למי השפכים או לפסולת הביתית. שאל את הרוקח כיצד ניתן להפטר מתרופות שאינן זקוקות להן עוד. נקיטת אמצעים אלו תעזור לשמור על הסביבה.

6. מידע נוסף

- נוסף על החומר הפעיל התרופה מכילה גם:
Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, maize starch, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, titanium dioxide, hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene glycol 400.
Additional ingredient in Asenta 10 tablets only - yellow iron oxide.
- טבליית אסנטה 5 מכילה 84 מ"ג לקטוז מונוהידראט.
טבליית אסנטה 10 מכילה 168 מ"ג לקטוז מונוהידראט.
- כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:
בליסטרים המכילים 10, 28 או 30 טבליות.
אסנטה 5: טבליה לבנה עגולה עם הטבעה של המספר 5 בצד אחד.
אסנטה 10: טבליה צהובה עגולה עם הטבעה של המספר 10 בצד אחד.
- בעל הרישום, היצרן וכתובתו: פריגו ישראל פרמצבטיקה בע"מ, ת.ד. 16, ירוחם.
- עלון זה נבדק ואושר ע"י משרד הבריאות בתאריך: מרץ 2016 ועודכן בהתאם להוראות משרד הבריאות באפריל 2018.
- מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות:
אסנטה 5: 11717.29882, אסנטה 10: 11718.29883.
- לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לשני המינים.

Summary of Product Characteristics

1. Name of the medicinal product

~~ARICEPT~~ Asenta 5 mg film coated tablets
~~ARICEPT~~ Asenta 10 mg film coated tablets

2. Qualitative and quantitative composition

Each filmcoated tablet contains 5 mg donepezil hydrochloride, equivalent to 4.56 mg of donepezil free base.

Excipients with known effect: ~~87.17~~ 84 mg lactose monohydrate/ filmcoated tablet
 Each filmcoated tablet contains 10 mg donepezil hydrochloride, equivalent to 9.12 mg of donepezil free base.

Excipients with known effect: ~~174.33~~ 168 mg lactose monohydrate / filmcoated tablet
 For full list of excipients, see section 6.1

3. Pharmaceutical form

Film-coated tablet.
~~ARICEPT~~ Asenta 5 mg film coated tablets are white round, ~~biconvex~~ film coated tablets with '5' embossed '~~ARICEPT~~' on one side and '~~5~~' on the other side
~~ARICEPT~~ Asenta 10 mg film coated tablets are yellow round, ~~biconvex~~ film coated tablets with '10' embossed '~~ARICEPT~~' on one side and '~~10~~' on the other side

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

~~ARICEPT~~ Asenta film coated tablets are indicated for the ~~symptomatic~~ treatment of mild to moderately severe Alzheimer's dementia.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults/ Older people:

Treatment is initiated at 5 mg/day (onceaday dosing). The 5 mg/day dose should be maintained for at least one month in order to allow the earliest clinical responses to treatment to be assessed and to allow steadystate concentrations of donepezil hydrochloride to be achieved. Following a onemonth clinical assessment of treatment at 5 mg/day, the dose of ~~ARICEPT~~ Asenta can be increased to 10 mg/day (onceaday dosing). The maximum recommended daily dose is 10 mg. Doses greater than 10 mg/day have not been studied in clinical trials.

Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the diagnosis and treatment of Alzheimer's dementia. Diagnosis should be made according to accepted guidelines (e.g. DSM IV, ICD 10). Therapy with donepezil should only be started if a caregiver is available who will regularly monitor drug intake for the patient. Maintenance treatment can be continued for as long as a therapeutic benefit for the patient exists. Therefore, the clinical benefit of donepezil should be reassessed on a regular basis. Discontinuation should be considered when evidence of a therapeutic effect is no longer present. Individual response to donepezil cannot be predicted.

Upon discontinuation of treatment, a gradual abatement of the beneficial effects of **ARICEPT Asenta** is seen.

Paediatric Population:

DONEPEZIL is not recommended for use in children and adolescents below 18 years of age.

Patients with renal and hepatic impairment:

A similar dose schedule can be followed for patients with renal impairment, as clearance of donepezil hydrochloride is not affected by this condition.

Due to possible increased exposure in mild to moderate hepatic impairment (see section 5.2), dose escalation should be performed according to individual tolerability. There are no data for patients with severe hepatic impairment.

Method of Administration

ARICEPT Asenta should be taken orally, in the evening, just prior to retiring.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to donepezil hydrochloride, piperidine derivatives, or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

The use of **ARICEPT Asenta** in patients with severe Alzheimer's dementia, other types of dementia or other types of memory impairment (e.g., age-related cognitive decline), has not been investigated.

Anaesthesia: **ARICEPT Asenta**, as a cholinesterase inhibitor, is likely to exaggerate succinylcholinetype muscle relaxation during anaesthesia.

Cardiovascular Conditions: Because of their pharmacological action, cholinesterase inhibitors may have vagotonic effects on heart rate (e.g., bradycardia). The potential for this action may be particularly important to patients with "sick sinus syndrome" or other supraventricular cardiac conduction conditions, such as sinoatrial or atrioventricular block.

There have been reports of syncope and seizures. In investigating such patients the possibility of heart block or long sinus pauses should be considered.

Gastrointestinal Conditions: Patients at increased risk for developing ulcers, e.g., those with a history of ulcer disease or those receiving concurrent nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), should be monitored for symptoms.

However, the clinical studies with **ARICEPT Asenta** showed no increase, relative to placebo, in the incidence of either peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding.

Genitourinary: Although not observed in clinical trials of **ARICEPT Asenta**, cholinomimetics may cause bladder outflow obstruction.

Neurological Conditions: Seizures: Cholinomimetics are believed to have some potential to cause generalized convulsions. However, seizure activity may also be a manifestation of Alzheimer's disease.

Cholinomimetics may have the potential to exacerbate or induce extrapyramidal symptoms

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS): NMS, a potentially life-threatening condition characterised by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness and elevated serum creatine phosphokinase levels, has been reported to occur very rarely in association with donepezil, particularly in patients also receiving concomitant antipsychotics. Additional signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. If a patient develops signs and symptoms indicative of NMS, or presents with unexplained high fever without additional clinical manifestations of NMS, treatment should be discontinued.

Pulmonary Conditions: Because of their cholinomimetic actions, cholinesterase inhibitors should be prescribed with care to patients with a history of asthma or obstructive pulmonary disease.

The administration of **ARICEPT Asenta** concomitantly with other inhibitors of acetylcholinesterase, agonists or antagonists of the cholinergic system should be avoided.

Severe Hepatic Impairment: There are no data for patients with severe hepatic impairment.

Mortality in Vascular Dementia Clinical Trials

Three clinical trials of 6 months duration were conducted studying individuals meeting the NINDSAIREN criteria for probable or possible vascular dementia (VaD). The NINDSAIREN criteria are designed to identify patients whose dementia appears to be due solely to vascular causes and to exclude patients with Alzheimer's disease. In the first study, the mortality rates were 2/198 (1.0%) on donepezil hydrochloride 5 mg, 5/206 (2.4%) on donepezil hydrochloride 10 mg and 7/199 (3.5%) on placebo. In the second study, the mortality rates were 4/208 (1.9%) on donepezil hydrochloride 5 mg, 3/215 (1.4%) on donepezil hydrochloride 10 mg and 1/193 (0.5%) on placebo. In the third study, the mortality rates were 11/648 (1.7%) on donepezil hydrochloride 5 mg and 0/326 (0%) on placebo. The mortality rate for the three VaD studies combined in the donepezil hydrochloride group (1.7%) was numerically higher than in the placebo group (1.1%), however, this difference was not statistically significant. The majority of deaths in patients taking either donepezil hydrochloride or placebo appear to result from various vascular related causes, which could be expected in this elderly population with underlying vascular disease. An analysis of all serious nonfatal and fatal vascular events showed no difference in the rate of occurrence in the donepezil hydrochloride group relative to placebo.

In pooled Alzheimer's disease studies (n=4146), and when these Alzheimer's disease studies were pooled with other dementia studies including the vascular dementia studies (total n=6888), the mortality rate in the placebo groups numerically exceeded that in the donepezil hydrochloride groups.

Excipients

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Donepezil hydrochloride and/or any of its metabolites do not inhibit the metabolism of theophylline, warfarin, cimetidine or digoxin in humans. The metabolism of donepezil hydrochloride is not affected by concurrent administration of digoxin or cimetidine. In vitro studies have shown that the cytochrome P450 isoenzymes 3A4 and to a minor extent 2D6 are involved in the metabolism of donepezil. Drug interaction studies performed in vitro show that ketoconazole and quinidine, inhibitors of CYP3A4 and 2D6 respectively, inhibit donepezil metabolism. Therefore these and other CYP3A4 inhibitors, such as itraconazole and erythromycin, and CYP2D6 inhibitors, such as fluoxetine could inhibit the metabolism of donepezil. In a study in healthy volunteers, ketoconazole increased mean donepezil concentrations by about 30%.

Enzyme inducers, such as rifampicin, phenytoin, carbamazepine and alcohol may reduce the levels of donepezil. Since the magnitude of an inhibiting or inducing effect is unknown, such drug combinations should be used with care.

Donepezil hydrochloride has the potential to interfere with medications having anticholinergic activity. There is also the potential for synergistic activity with concomitant treatment involving medications such as succinylcholine, other neuromuscular blocking agents or cholinergic agonists or beta blocking agents that have effects on cardiac conduction.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of donepezil in pregnant women.

Studies in animals have not shown teratogenic effect but have shown peri and post natal toxicity (see section 5.3 preclinical safety data). The potential risk for humans is unknown.

ARICEPT Asenta should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breast-feeding

Donepezil is excreted in the milk of rats. It is not known whether donepezil hydrochloride is excreted in human breast milk and there are no studies in lactating women. Therefore, women on donepezil should not breast feed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Donepezil has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines.

Dementia may cause impairment of driving performance or compromise the ability to use machinery. Furthermore, donepezil can induce fatigue, dizziness and muscle cramps, mainly when initiating or increasing the dose. The treating physician should routinely evaluate the ability of patients on donepezil to continue driving or operating complex machines.

4.8 Undesirable effects

The most common adverse events are diarrhoea, muscle cramps, fatigue, nausea, vomiting and insomnia.

Adverse reactions reported as more than an isolated case are listed below, by system organ class and by frequency.

Frequencies are defined as: very common (> 1/10) common (> 1/100 to < 1/10), uncommon (> 1/1,000, to 1/100), rare (> 1/10,000, to 1/1,000); very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from available data).

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
Infections and infestations		Common cold			
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia			
Psychiatric disorders		Hallucinations** Agitation** Aggressive behaviour** Abnormal dreams and Nightmares**			
Nervous system disorders		Syncope* Dizziness Insomnia	Seizure*	Extrapyramidal symptoms	Neuroleptic malignant syndrome
Cardiac disorders			Bradycardia	Sinoatrial block Atrioventricular block	
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea Nausea	Vomiting Abdominal disturbance	Gastrointestinal haemorrhage Gastric and Duodenal ulcers Salivary hypersecretion		
Hepatobiliary disorders				Liver Dysfunction including hepatitis***	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash Pruritis			
Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders		Muscle cramps			Rhabdomyolysis****
Renal and urinary disorders		Urinary incontinence			
General disorders and administration site conditions	Headache	Fatigue Pain			

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare	Very Rare
Investigations				Minor increase in serum concentration of muscle creatine kinase	
Injury and poisoning		Accident			

*In investigating patients for syncope or seizure the possibility of heart block or long sinusual pauses should be considered (see section 4.4)

**Reports of hallucinations, abnormal dreams, nightmares, agitation and aggressive behaviour have resolved on dosereduction or discontinuation of treatment.

***In cases of unexplained liver dysfunction, withdrawal of **ARICEPT Asenta** should be considered.

****Rhabdomyolysis has been reported to occur independently of Neuroleptic Malignant syndrome and in close temporal association with donepezil initiation or dose increase.

Reporting of suspected adverse reactions

~~Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.~~

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form

<http://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

Additionally, you can also report to www.perrigo-pharma.co.il.

4.9 Overdose

The estimated median lethal dose of donepezil hydrochloride following administration of a single oral dose in mice and rats is 45 and 32 mg/kg, respectively, or approximately 225 and 160 times the maximum recommended human dose of 10 mg per day. Dose -related signs of cholinergic stimulation were observed in animals and included reduced spontaneous movement, prone position, staggering gait, lacrimation, clonic convulsions, depressed respiration, salivation, miosis, fasciculation and lower body surface temperature.

Overdosage with cholinesterase inhibitors can result in cholinergic crisis characterized by severe nausea, vomiting, salivation, sweating, bradycardia, hypotension, respiratory depression, collapse and convulsions. Increasing muscle weakness is a possibility and may result in death if respiratory muscles are involved.

As in any case of overdose, general supportive measures should be utilised. Tertiary anticholinergics such as atropine may be used as an antidote for **ARICEPT Asenta** overdosage. Intravenous atropine sulphate titrated to effect is recommended: an initial dose of 1.0 to 2.0 mg IV with subsequent doses based upon clinical response. Atypical responses in blood pressure and heart rate have been reported with other cholinomimetics when co-administered with quaternary

anticholinergics such as glycopyrrolate. It is not known whether donepezil hydrochloride and/or its metabolites can be removed by dialysis (haemodialysis, peritoneal dialysis, or haemofiltration).

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antimentia drugs; anticholinesterase; ATC-code N06DA02.

Mechanism of action

Donepezil hydrochloride is a specific and reversible inhibitor of acetylcholinesterase, the predominant cholinesterase in the brain. Donepezil hydrochloride is *in vitro* over 1000 times more potent an inhibitor of this enzyme than of butyrylcholinesterase, an enzyme that is present mainly outside the central nervous system.

Alzheimer's Dementia

In patients with Alzheimer's Dementia participating in clinical trials, administration of single daily doses of 5 mg or 10 mg of **ARICEPT Asenta** produced steady-state inhibition of acetylcholinesterase activity (measured in erythrocyte membranes) of 63.6% and 77.3%, respectively when measured post dose. The inhibition of acetylcholinesterase (AChE) in red blood cells by donepezil hydrochloride has been shown to correlate to changes in ADAScog, a sensitive scale that examines selected aspects of cognition. The potential for donepezil hydrochloride to alter the course of the underlying neuropathology has not been studied. Thus **ARICEPT Asenta** cannot be considered to have any effect on the progress of the disease.

Efficacy of treatment of Alzheimer's Dementia with **ARICEPT Asenta** has been investigated in four placebocontrolled trials, 2 trials of 6 month duration and 2 trials of 1 year duration.

In the 6 months clinical trial, an analysis was done at the conclusion of donepezil treatment using a combination of three efficacy criteria: the ADAScog (a measure of cognitive performance), the Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (a measure of global function) and the Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (a measure of capabilities in community affairs, home and hobbies and personal care).

Patients who fulfilled the criteria listed below were considered treatment responders.

Response = Improvement of ADAScog of at least 4 points
 No deterioration of CIBIC +
 No Deterioration of Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

	% Response	
	Intent to Treat Population n=365	Evaluable Population n=352
Placebo Group	10%	10%
ARICEPT Asenta tablets 5mg Group	18%*	18%*
ARICEPT Asenta tablets 10mg Group	21%*	22%**

* p<0.05

** p<0.01

ARICEPT Asenta produced a dose-dependent statistically significant increase in the percentage of patients who were judged treatment responders.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Maximum plasma levels are reached approximately 3 to 4 hours after oral administration. Plasma concentrations and area under the curve rise in proportion to the dose. The terminal disposition half-life is approximately 70 hours, thus, administration of multiple single-daily doses results in gradual approach to steady-state.

Approximate steady-state is achieved within 3 weeks after initiation of therapy. Once at steady-state, plasma donepezil hydrochloride concentrations and the related pharmacodynamic activity show little variability over the course of the day.

Food did not affect the absorption of donepezil hydrochloride.

Distribution

Donepezil hydrochloride is approximately 95% bound to human plasma proteins. The plasma protein binding of the active metabolite 6Odesmethyldonepezil is not known. The distribution of donepezil hydrochloride in various body tissues has not been definitively studied. However, in a mass balance study conducted in healthy male volunteers, 240 hours after the administration of a single 5 mg dose of ¹⁴C-labelled donepezil hydrochloride, approximately 28% of the label remained unrecovered. This suggests that donepezil hydrochloride and/or its metabolites may persist in the body for more than 10 days.

Biotransformation/ Elimination

Donepezil hydrochloride is both excreted in the urine intact and metabolised by the cytochrome P450 system to multiple metabolites, not all of which have been identified. Following administration of a single 5 mg dose of ¹⁴C-labelled donepezil hydrochloride, plasma radioactivity, expressed as a percent of the administered dose, was present primarily as intact donepezil hydrochloride (30%), 6Odesmethyl donepezil (11% only metabolite that exhibits activity similar to donepezil hydrochloride), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5Odesmethyl donepezil (7%) and the glucuronide conjugate of 5Odesmethyl donepezil (3%). Approximately 57% of the total administered radioactivity was recovered from the urine (17% as unchanged donepezil), and 14.5% was recovered from the faeces, suggesting biotransformation and urinary excretion as the primary routes of elimination. There is no evidence to suggest enterohepatic recirculation of donepezil hydrochloride and/or any of its metabolites.

Plasma donepezil concentrations decline with a half-life of approximately 70 hours.

Sex, race and smoking history have no clinically significant influence on plasma concentrations of donepezil hydrochloride. The pharmacokinetics of donepezil has not been formally studied in healthy elderly subjects or in Alzheimer's or vascular dementia patients. However mean plasma levels in patients closely agreed with those of young healthy volunteers.

Patients with mild to moderate hepatic impairment had increased donepezil steady state concentrations; mean AUC by 48% and mean C_{max} by 39% (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Extensive testing in experimental animals has demonstrated that this compound causes few effects other than the intended pharmacological effects consistent with its action as a cholinergic stimulator (see section 4.9). Donepezil is not mutagenic in bacterial and mammalian cell mutation assays. Some clastogenic effects were observed in vitro at concentrations overtly toxic to the cells and more than 3000 times the steady-state plasma concentrations. No clastogenic or other genotoxic effects were observed in the mouse micronucleus model in vivo. There was no evidence of oncogenic potential in long term carcinogenicity studies in either rats or mice. Donepezil hydrochloride had no effect on fertility in rats, and was not teratogenic in rats or rabbits, but had a slight effect on still births and early pup survival when administered to pregnant rats at 50 times the human dose (see section 4.6).

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

~~Tablet core~~

~~Lactose monohydrate~~

~~Maize starch~~

~~Cellulose, microcrystalline~~

~~Hyprolose~~

~~Magnesium Stearate~~

~~Film coating~~

~~Talc~~

~~Macrogol~~

~~Hypromellose~~

~~Titanium dioxide “E171”~~

~~Yellow iron oxide “E172” (10 mg)~~

~~Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, maize starch, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, titanium dioxide, hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene glycol. Additional ingredient in Asenta 10 tablets only - yellow iron oxide.~~

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

~~Bottles: 3 years~~

~~Blisters: 4 years~~

~~The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.~~

6.4 Special precautions for storage

~~Do not store above 30°C. Store below 25°C~~

6.5 Nature and contents of container

~~Bottles (HDPE) of 28, 30 and 100~~

~~Blister (PVC/ PVDC Aluminium)~~

~~Pack sizes: 7, 14, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 112 or 120 tablets~~

~~Not all pack sizes may be marketed.~~

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. Marketing authorisation holder

~~Eisai Ltd., European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, United Kingdom~~
Perrigo Israel Pharmaceuticals Ltd., POB 16, Yeruham, Israel

8. Marketing authorisation number(s)

~~PL 10555/0006 (5mg)~~
~~PL 10555/0007 (10mg)~~
Asenta 5 mg: 11717.29882
Asenta 10 mg: 11718.29883

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

~~Date of first authorisation: 14th February 1997~~
~~Date of last renewal: 10th January 2007~~

10. Date of revision of the text

03/2018

Company Contact Details

Eisai Ltd

Address

~~European Knowledge Centre,
Mosquito Way, Hatfield,
Hertfordshire, AL10 9SN~~

WWW

<http://www.eisai.co.uk>

Telephone

+44 (0)845 676 1400

Medical Information e-mail

EUMedInfo@eisai.net

Out of Hours Telephone

+44 (0)845 676 1400

The content of this leaflet was updated according to the guidelines of the Ministry of Health in April 2018