

12. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Donepezil ”Jubilant”, filmovertrukne tabletter**

1. **D.SP.NR.**

28069

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Donepezil ”Jubilant”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Donepezil ”Jubilant” 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg donepezilhydrochlorid.

Donepezil ”Jubilant” 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg donepezilhydrochlorid.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Donepezil ”Jubilant” 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 82,5 mg lactose.

Donepezil ”Jubilant” 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 165 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

Donepezil Jubilant 5 mg filmovertrukne tabletter

Hvide eller creme, runde, filmovertrukne tabletter på cirka 7,0 mm i diameter og en tykkelse på 3,5 mm, mærket "J" på den ene side og "5" på den anden side.

Donepezil Jubilant 10 mg filmovertrukne tabletter

Hvide eller creme, runde, filmovertrukne tabletter på cirka 8,5 mm i diameter og en tykkelse på 4,5 mm, mærket "J" på den ene side og "10" på den anden side.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Donepezil ”Jubilant” er indiceret til symptomatisk behandling af mild til moderat svær grad af Alzheimers demens.

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

*Voksne/ældre*:

Initialt 5 mg 1 gang dagligt. En dosering på 5 mg dagligt bør bibeholdes mindst 1 måned for at kunne bedømme den tidligste behandlingseffekt og for at nå steady-state koncentration af donepezilhydrochlorid. Efter 1 måneds behandling med 5 mg dagligt kan dosis af Donepezil ”Jubilant” på baggrund af en klinisk vurdering øges til 10 mg 1 gang dagligt. Den højest anbefalede daglige dosis er 10 mg. Doser over 10 mg dagligt er ikke undersøgt i kliniske forsøg.

Behandlingen bør initieres og overvåges af en læge med erfaring i diagnostik og behandling af Alzheimers demens. Diagnosen skal stilles i overensstemmelse med accepterede guidelines (f.eks. DSM IV eller ICD 10). Behandling med donepezil bør kun påbegyndes, hvis patienten har en pårørende eller omsorgsperson, som regelmæssigt vil kontrollere patientens medicinindtag. Vedligeholdesesbehandling kan fortsætte så længe, patienten har terapeutisk fordel heraf. Derfor bør den kliniske effekt af donepezil revurderes regelmæssigt. Det bør overvejes at seponere behandlingen, når der ikke længere er tegn på terapeutisk effekt. Individuel respons på donepezil kan ikke forudsiges.

Efter afbrydelse af behandlingen ses en gradvis aftagen af donepezilhydrochlorid virkning.

*Nedsat nyre- og leverfunktion*:

Et tilsvarende doseringsprincip kan følges for patienter med nedsat nyrefunktion, da clearance af donepezilhydrochlorid ikke påvirkes af denne tilstand.

På grund af mulig øget eksponering ved mild til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2), bør eventuel dosisøgning ske i henhold til individuel tolerans. Der foreligger ingen data på patienter med svært nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population:*

Donepezil Jubilant anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Administration

Donepezil Jubilant bør indtages oralt om aftenen lige inden sengetid.

I tilfælde af søvnforstyrrelser inklusive unormale drømme, mareridt eller søvnløshed

(se pkt. 4.8) kan indtagelse af Donepezil Jubilant om morgenen overvejes.

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for donepezilhydrochlorid, piperidinderivater eller et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Brugen af Donepezil ”Jubilant” til patienter med svær Alzheimers demens, andre typer af demens eller andre typer af hukommelsesbesvær (f.eks. aldersbestemt kognitiv svækkelse) er ikke undersøgt.

Anæstesi

Donepezil ”Jubilant”, som er en cholinesterasehæmmer, vil sandsynligvis forstærke muskelrelaksation af succinylcholintypen under anæstesi.

Kardiovaskulære forhold

Cholinesterasehæmmere kan som følge af deres farmakologiske virkning have en vagotonisk effekt på hjertefrekvensen (f.eks. bradykardi). Denne mulige virkning kan især være af betydning for patienter med syg sinus knude-syndrom eller andre supraventrikulære overledningsforstyrrelser, så som sinoatrialt eller atrioventrikulært blok.

Der har været rapporteret tilfælde af synkope og krampeanfald. Ved undersøgelse af sådanne patienter bør muligheden for hjerteblok eller lang sinuspause overvejes.

Der er efter markedsføring indberettet om forlænget QTc-interval og torsades de pointe (se pkt. 4.5 og 4.8). Der tilrådes forsigtighed hos patienter med eksisterende eller familieanamnese med QTc-forlængelse, patienter, der behandles med lægemidler, som påvirker QTc-intervallet, og patienter med relevant eksisterende hjertesygdom (f.eks. ukompenseret hjerteinsufficiens, nyligt myokardieinfarkt eller bradyarytmi) eller elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi). Klinisk overvågning (EKG) kan være nødvendig.

Gastrointestinale forhold

Patienter med øget risiko for udvikling af ulcera, f.eks. patienter med ulcussygdomme i anamnesen, eller patienter, som samtidigt indtager non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID), bør følges for symptomer. Kliniske studier med Donepezil ”Jubilant” har imidlertid ikke vist stigning i incidensen af peptiske ulcera eller gastrointestinal blødning i forhold til placebo.

Urogenitale forhold

Skønt det ikke er set i kliniske studier med donepezil, kan cholinomimetika forårsage obstruktion af blæretømning.

Neurologiske forhold

Krampeanfald: Cholinomimetika menes potentielt at kunne forårsage generaliserede kramper. Krampeanfald kan imidlertid også være en manifestation af Alzheimers sygdom.

Cholinomimetika kan have potentiale til at forværre eller inducere ekstrapyramidale symptomer.

Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom er en potentielt livstruende tilstand, der er karakteriseret ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, ændret bevidsthedsniveau og forhøjet serumkreatinfosfokinase. Yderligere symptomer kan omfatte myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Det er rapporteret at malignt neuroleptikasyndrom forekommer meget sjældent ved behandling med donepezil og især hos patienter i samtidig behandling med antipsykotika. Hvis en patient udvikler tegn og symptomer, som kunne tyde på malignt neuroleptikasyndrom, eller får uforklarlig høj feber uden yderligere kliniske manifestationer af malignt neuroleptikasyndrom, bør behandlingen seponeres.

Pulmonale forhold

Cholinesterasehæmmere bør på grund af deres cholinomimetiske virkning gives med forsigtighed til patienter med astma eller obstruktiv lungesygdom i anamnesen.

Samtidig administration af Donepezil ”Jubilant” og andre acetylcholinesterasehæmmere, agonister eller antagonister af det kolinerge system bør undgås.

Svært nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen data på patienter med svært nedsat leverfunktion.

Mortalitet i kliniske studier af vaskulær demens

3 kliniske studier af en varighed på 6 måneder blev udført på personer, der opfyldte NINDS-AIREN-kriterierne for sandsynlig eller mulig vaskulær demens (VaD). NINDS-AIREN-kriterierne er designet til at identificere patienter, hvis demens tilsyneladende udelukkende har vaskulære årsager og til at udelukke patienter med Alzheimers demens. I det første studie var mortalitetsraten 2/198 (1,0%) ved behandling med 5 mg donepezilhydrochlorid, 5/206 (2,4%) ved behandling med 10 mg donepezilhydrochlorid og 7/199 (3,5%) ved placebobehandling. I det andet studie var mortalitetsraten 4/208 (1,9%) ved behandling med 5 mg donepezilhydrochlorid, 3/215 (1,4%) ved behandling med 10 mg donepezilhydrochlorid og 1/193 (0,5%) ved placebobehandling. I det tredje studie var mortalitetsraten 11/648 (1,7%) ved behandling med 5 mg donepezilhydrochlorid og 0/326 (0%) ved placebobehandling. Den samlede mortalitetsrate for donepezilhydrochlorid-grupperne i de 3 studier (1,7%) er numerisk højere end i placebogrupperne (1,1%), men forskellen er dog ikke statistisk signifikant. Størstedelen af dødsfaldene hos patienter i behandling med enten donepezilhydrochlorid eller placebo skyldes tilsyneladende adskillige vaskulært relaterede årsager, hvilket kunne forventes hos denne ældre population med underliggende vaskulær sygdom. En analyse af alle alvorlige nonfatale og fatale vaskulære hændelser viser ingen forskelle i forekomsten mellem gruppen, der fik behandling med donepezilhydrochlorid og placebogruppen.

I poolede Alzheimers demens-studier (n=4146) samt når disse studier blev poolet med andre demens-studier, herunder vaskulær demens-studierne (n=6888), oversteg mortalitetsraten i placebogrupperne numerisk mortalitetsraten i donepezilhydrochlorid-grupperne.

Dette produkt indeholder lactose:

Denne medicin bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Donepezilhydrochlorid og/eller dets metabolitter hæmmer ikke metaboliseringen af theofyllin, warfarin, cimetidin eller digoxin hos mennesker. Metaboliseringen af donepezilhydrochlorid påvirkes ikke af samtidig administration af digoxin eller cimetidin.

*In-vitro* undersøgelser har vist, at cytokrom P450 isoenzymerne 3A4 og i mindre grad 2D6 medvirker til metaboliseringen af donepezil. Interaktionsundersøgelser udført *in-vitro* viser, at ketoconazol og quinidin, hæmmere af henholdsvis CYP3A4 og 2D6, hæmmer metabolisering af donezepil. Derfor kan disse og andre CYP3A4-hæmmere, som f.eks. itraconazol og erythromycin, og CYP2D6-hæmmere, som f.eks. fluoxetin, hæmme metaboliseringen af donepezil. I et studie med raske forsøgspersoner øgede ketoconazol gennemsnitskoncentrationerne af donepezil med ca. 30%.

Enzyminduktorer, som f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin og alkohol, kan reducere niveauerne af donepezil. Da omfanget af en hæmmende eller inducerende effekt er ukendt, bør sådanne stofkombinationer anvendes med forsigtighed. Donepezilhydrochlorid kan påvirke stoffer med antikolinerg aktivitet. Der er også mulighed for synergistisk virkning ved samtidig behandling med stoffer som f.eks. succinylcholin, andre neuromuskulært blokerende stoffer eller kolinerge agonister eller betablokerende stoffer, som har effekt på den kardielle overledning.

Der er indberettet tilfælde af forlænget QTc-interval og torsades de pointe for donepezil. Forsigtighed tilrådes, når donepezil anvendes i kombination med andre lægemidler, der forlænger QTc-intervallet, og klinisk overvågning (EKG) kan være nødvendig. Som eksempler kan nævnes:

Antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin)

Antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol)

Visse antidepressiva (f.eks. citalopram, escitalopram og amitriptylin)

Andre antipsykotika (f.eks. fentiazinderivater, sertindol, pimozid og ziprasidon)

Visse antibiotika (f.eks. clarithromycin, erythromycin, levofloxacin og moxifloxacin)

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brugen af donezepil hos gravide kvinder. Dyreforsøg har ikke påvist teratogen effekt, men har påvist peri- og postnatal toksicitet (se pkt. 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Donepezil ”Jubilant” bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Amning

Donepezil udskilles i modermælken hos rotter. Det vides ikke, om donepezilhydrochlorid udskilles i human modermælk, og der er ingen studier med ammende kvinder. Derfor bør kvinder, der indtager donepezil, ikke amme.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Donepezil påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i mindre eller moderat grad.

Demens kan forårsage svækkelse af evnen til at føre motorkøretøj og til at betjene maskiner. Donepezil kan medføre træthed, svimmelhed og muskelkramper, overvejende ved behandlingsstart og ved dosisøgning. Donepezilbehandlede patienters evne til fortsat at køre bil eller betjene komplicerede maskiner bør rutinemæssigt vurderes af den behandlende læge.

* 1. **Bivirkninger**

De mest almindelige bivirkninger er diarré, muskelkramper, træthed, kvalme, opkastning og søvnløshed.

Bivirkninger rapporteret som mere end et isoleret tilfælde er anført nedenfor under de relevante organklasser opdelt efter hyppighed. Hyppighederne er defineret som: meget almindelig (>1/10), almindelig (>1/100, <1/10), ikke almindelig (>1/1000, <1/100), sjælden (>1/10.000, <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

| **Organklasser** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Snue |  |  |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Appetitløshed |  |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Hallucinationer\*\*, unormale drømme og mareridt\*\*, agitation\*\*,  aggressiv opførsel\*\* |  |  |  | øget libido, hyperseksualitet |
| Nervesystemet |  | Synkope\*,  svimmelhed,  søvnløshed | Krampeanfald\* | Ekstrapyramidale symptomer | Malignt neuroleptika-syndrom | Pleurothotonus (Pisa syndrom) |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Bradykardi | Sinoatrialt blok,  atrioventrikulært blok |  | Polymorf ventrikulær takykardi, herunder torsades de pointe, elektrokardiogram forlænget QT-interval |
| Mave-tarmkanalen | Diarré, kvalme | Opkastning, abdominale gener | Gastrointestinal blødning,  mavesår og sår på tolvfingertarmen |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Leverdysfunktion inklusiv hepatitis\*\*\* |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Udslæt,  Kløe |  |  |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | Muskelkramper |  |  | Rhabdomyoly-se\*\*\*\* |  |
| Nyrer og urinveje |  | Urininkontinens |  |  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Hovedpine | Træthed,  Smerte |  |  |  |  |
| Undersøgelser |  |  | Mindre stigning i serumkoncentration af muskelkreatinkinase |  |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  | Ulykkestilfælde herunder fald |  |  |  |  |

\*Ved undersøgelse af patienter med synkope eller krampeanfald bør muligheden for hjerteblok eller lang sinuspause overvejes (se pkt. 4.4)

\*\*Tilfælde af vedrørende hallucinationer, unormale drømme og mareridt, agitation og aggressiv opførsel er ophørt ved dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen.

\*\*\*I tilfælde af uforklarlig leverdysfunktion, bør man overveje at seponere behandlingen med Donepezil ”Jubilant”.

\*\*\*\*Der er indberettet rhabdomyolyse, som optræder uafhængigt af malignt neuroleptikasyndrom og med tidsmæssig sammenhæng med opstart af donepezil behandling eller ved dosisforøgelse af donepezil.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Den skønnede gennemsnitlige letaldosis af donepezilhydrochlorid efter en enkelt oral dosis hos mus og rotter er henholdsvis 45 og 32 mg/kg eller ca. 225 og 160 gange den højst anbefalede daglige humandosis på 10 mg. Der er set dosisrelaterede tegn på kolinerg stimulation hos dyr som f. eks. nedsat spontanbevægelse, bugleje, vaklende gang, tåreflåd, kloniske kramper, nedsat respiration, øget spytsekretion, miosis, fascikulationer og reduceret kropsoverfladetemperatur.

Overdosis med cholinesterasehæmmere kan medføre kolinerge kriser karakteriseret ved svær kvalme, opkastninger, øget spytsekretion, øget svedtendens, bradykardi, hypotension, respirationsdepression, kollaps og kramper. Tiltagende muskelsvækkelse kan forekomme og kan medføre i død, hvis respirationsmusklerne er omfattet.

Som i ethvert tilfælde af overdosering bør der anvendes almindelige understøttende forholdsregler. Tertiære antikolinergika som f.eks. atropin kan anvendes som antidot ved overdosis med Donepezil ”Jubilant”. Der anbefales intravenøs atropinsulfat titreret til effekt: En initial intravenøs dosis på 1,0 - 2,0 mg med efterfølgende doser baseret på den kliniske effekt. Der er rapporteret om atypisk effekt på blodtryk og hjertefrekvens efter indgift af andre cholinomimetika ved samtidig indgift af kvarternære antikolinergika som f.eks. glycopyrrolat. Det vides ikke, om donepezilhydrochlorid og/eller dets metabolitter kan fjernes ved dialyse (hæmodialyse, peritoneal dialyse eller hæmofiltration).

* 1. **Udlevering**

A

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
   1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: midler mod demens; cholinesterasehæmmere

ATC-kode: N 06 DA 02.

Virkningsmekanisme

Donepezilhydrochlorid er en specifik og reversibel hæmmer af acetylcholinesterase, den dominerende cholinesterase i hjernen. Donepezilhydrochlorid er *in vitro* en over 1000 gange mere potent hæmmer af dette enzym end af butyrylcholinesterase, et enzym, som især findes uden for centralnervesystemet.

Farmakodynamisk virking

Hos patienter med Alzheimers demens, som deltog i kliniske studier, bevirkede indtagelse af en enkelt daglig dosis på 5 mg eller 10 mg donepezilhydrochlorid steady-state hæmning af acetylcholinesteraseaktivitet (målt i erytrocytmembraner) på henholdsvis 63,6% og 77,3%. Donepezilhydrochlorids hæmning af acetylcholinesterase i røde blodlegemer er vist at korrelere med ændringerne i ADAS-C og, en sensitiv skala til undersøgelse af udvalgte aspekter af kognition. Donepezilhydrochlorids potentiale til at kunne ændre forløbet af den underliggende neuropatologi er ikke undersøgt. Således kan donepezilhydrochlorid ikke anses for at have nogen effekt på sygdommens progression.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandlingseffekten af Alzheimers demens med donepezilhydrochlorid på Alzheimers demens er undersøgt i 4 placebokontrollerede studier, 2 studier af 6 måneders varighed og 2 studier af 1 års varighed.

I de kliniske studier af 6 måneders varighed er der foretaget en analyse ved afslutningen af donepezilbehandling ved en kombination af tre effektkriterier: ADAS-C og (et mål for kognitiv præstation), klinisk indtryk af forandring baseret på interview og med input fra pårørende eller omsorgsperson (CIBIC+, Clinical Interview Based Impression Of Change with Caregiver Input, et mål for global funktion) og ADL (Activity of Daily Living) underskala af CDR (Clinical Dementia Rating Scale) gradskala for dagligdags aktiviteter (et mål for evnen til at fungere inden for fællesskab, hjem og hobbies og klare personlig hygiejne).

Patienter, som opfyldte de nedenfor nævnte kriterier, blev opfattet som behandlingsrespondere:

Respons = Forbedring af ADAS-C og med mindst 4 points

Ingen forværring af CIBIC+

Ingen forværring af ADL underskala af CDR gradskala

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | % Respons | |
|  | “Intent to Treat” Population  n = 365 | Evaluerbar Population  n = 352 |
| Placebogruppe | 10% | 10% |
| Donepezil 5 mg tabletter gruppe | 18%\* | 18%\* |
| Donepezil 10 mg tabletter gruppe | 21%\* | 22%\*\* |

\* p<0,05

\*\* p<0,01

Donepezilhydrochlorid udviste en dosisafhængig statistisk signifikant øgning i den procentdel af patienterne, som var vurderet som behandlingsrespondere.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Maksimale plasmaniveauer nås ca. 3-4 timer efter oral indgift. Plasmakoncentrationer og AUC (areal under kurven) stiger proportionalt med dosis. Halveringstiden er ca. 70 timer, og indgift af 1 dosis dagligt i flere dage resulterer således i en gradvis steady-state indstilling. Et omtrentligt steady-state niveau nås inden for 3 uger efter behandlingens påbegyndelse. Når steady-state er nået, er der kun beskeden variation i plasmakoncentrationen af donepezilhydrochlorid og i den tilsvarende farmakodynamiske aktivitet i løbet af dagen.

Føde påvirker ikke absorptionen af donepezilhydrochlorid.

Fordeling

Donepezilhydrochlorid er ca. 95% bundet til humane plasma-proteiner. Plasmaproterinbindingen af den aktive metabolit 6-O-desmethyldonepezil er ukendt. Distributionen af donepezilhydrochlorid i forskellige kropsvæv er ikke undersøgt endeligt. I en massebalanceundersøgelse med raske frivillige mandlige forsøgspersoner, med indgift af 5 mg 14C-mærket donepezilhydrochlorid, var 28% af den indgivne mængde endnu ikke udskilt efter 240 timer. Dette tyder på, at donepezilhydrochlorid og/eller dets metabolitter forbliver i kroppen i mere end 10 dage.

Biotransformation/Elimination

Donepezilhydrochlorid udskilles både intakt i urinen og metaboliseres af cytokrom P450 systemet til adskillige metabolitter, som ikke alle er identificerede. Efter indgift af en enkelt dosis 5 mg 14C-mærket donepezilhydrochlorid var plasma-radioaktiviteten, udtrykt som procent af indgivet dosis, tilstede overvejende som intakt donepezilhydrochlorid (30%), 6-O-desmethyldonepezil (11%) – eneste metabolit, som har aktivitet svarende til donepezilhydrochlorid), donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-desmethyldonepezil (7%) og glucuronidkonjugatet af 5-O-desmethyldonepezil (3%). Ca. 57% af den totalt indgivne radioaktivitet blev fundet i urinen (17% som intakt donepezil) og 14,5% i fæces tydende på biotransformation og udskillelse i urinen som primære eliminationsveje.

Der er intet, der tyder på enterohepatisk recirkulation af donepezilhydrochlorid og/eller af nogle af dets metabolitter.

Plasmakoncentrationen af donepezil falder med en halveringstid på ca. 70 timer.

Køn, race og rygevaner har ingen klinisk signifikant indflydelse på plasmakoncentrationen af donepezilhydrochlorid. Farmakokinetikken af donepezil er ikke metodisk undersøgt hos ældre raske eller hos patienter med Alzheimers eller vaskulær demens. Gennemsnitlige plasmaniveauer stemte imidlertid tæt overens med, hvad der sås hos unge raske forsøgspersoner.

Patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion har forhøjede donepezil steady-state koncentrationer; gennemsnitlig AUC med 48% og gennemsnitlig Cmax med 39% (se pkt. 4.2).

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Omfattende dyreforsøg har vist, at dette stof forårsager få andre virkninger end de tilsigtede farmakologiske virkninger, i overensstemmelse med dets virkning som kolinerg stimulator (se pkt. 4.9). Donepezil er ikke mutagent i bakterielle og pattedyrscellemutationsassays. Nogen klastogen effekt sås *in vitro* ved koncentrationer, der var klart toksiske over for cellerne og mere end 3000 gange steady-state plasmakoncentrationerne. Der sås ingen klastogene eller andre genotoksiske virkninger i micronucleus-modellen hos mus *in vivo*. Hverken hos rotter eller mus var der tegn på onkogent potentiale i langtids-karcino­genicitetsundersøgelser.

Donepezilhydrochlorid havde ingen effekt på fertiliteten hos rotter og var ikke teratogen hos rotter eller kaniner, men ved doser 50 gange humandosis sås nogen effekt på antallet af dødfødsler og tidlig overlevelse blandt unger (se pkt. 4.6).

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat,

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Majsstivelse

Hyprolose (E463)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Macrogol

Talcum

Titandioxid (E171)

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister (PVC/aluminium). Pakningsstørrelser 28, 50, 56, 98 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Jubilant Pharmaceuticals nv

Axxes Business Park

Guldensporenpark 22, block C

9820 Merelbeke

Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 49663

10 mg: 49664

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. februar 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. november 2024