

4. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Donepezil ”Krka”, filmovertrukne tabletter**

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

27058

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Donepezil ”Krka”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Donepezil ”Krka” 5 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder donepezilhydrochlorid (som monohydrat) svarende til 4,56 mg donepezil.

Donepezil ”Krka” 10 mg: Hver filmovertrukket tablet indeholder donepezilhydrochlorid (som monohydrat) svarende til 9,12 mg donepezil.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 5 mg | 10 mg |
| Lactose (mg) | 79.18 | 158,35 |

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet.

Tabletter 5 mg: hvide til næsten hvide, runde, diameter ca. 7 mm, bikonvekse, filmovertrukne tabletter.

Tabletter 10 mg: gulbrune, runde, diameter ca. 9 mm, bikonvekse, filmovertrukne tabletter.

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

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

* 1. **Dosering og administration**

Dosering

Voksne/ældre

Behandling initieres med 5 mg/dag (dosering én gang dagligt). En dosis på 5 mg/dag skal opretholdes i mindst en måned for at kunne vurdere den tidligste kliniske respons på behandlingen og for at opnå steady-state koncentrationer af donepezilhydrochlorid. Efter klinisk vurdering af en måneds behandling med 5 mg/dag kan dosis af Donepezil ”Krka” øges til 10 mg/dag (dosering én gang dagligt). Den anbefalede maksimaldosis er 10 mg dagligt. Doser højere end 10 mg/dag er ikke undersøgt i kliniske forsøg.

Behandlingen skal initieres og overvåges af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af Alzheimers demens. Diagnosen skal stilles i overensstemmelse med de accepterede retningslinjer (f.eks. DSM IV, ICD 10). Behandling med donepezil må kun påbegyndes, hvis patienten har en omsorgsperson, som regelmæssigt kontrollerer patientens lægemiddelindtag. Vedligeholdelsesbehandlingen kan fortsættes, så længe patienten har en terapeutisk fordel heraf. Derfor skal den kliniske fordel ved donepezil revurderes regelmæssigt. Det skal overvejes at seponere donepezil, når der ikke længere kan påvises en terapeutisk effekt. Det individuelle respons på donepezil kan ikke forudsiges.

Når behandlingen seponeres, ses der en gradvis aftagen i donepezils gavnlige effekt.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Patienter med nedsat nyrefunktion kan følge tilsvarende doseringsplan, da donepezilhydrochlorids clearance ikke påvirkes af denne tilstand.

På grund af en mulig forøget eksponering ved let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2) skal der foretages en dosisøgning i henhold til individuel tolerans. Der foreligger ingen data fra patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Donepezil ”Krka” frarådes til børn og unge under 18 år.

Administration

Donepezil ”Krka” skal tages peroralt om aftenen lige før sengetid.

I tilfælde af søvnforstyrrelser, herunder unormale drømme, mareridt eller søvnløshed (se pkt. 4.8) kan indtagelse af Donepezil ”Krka” om morgenen overvejes.

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, piperidinderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført under pkt. 6.1.

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

Brugen af donepezil til patienter med svær Alzheimers demens, andre typer demens eller andre former for hukommelsessvækkelse (f.eks. aldersrelateret kognitiv svækkelse) er ikke blevet undersøgt.

*Anæstesi*

Donepezil kan som en cholinesterasehæmmer sandsynligvis forstærke muskelafslapning af succinylcholin-typen under anæstesi.

*Kardiovaskulære tilstande*

Cholinesterasehæmmere kan på grund af deres farmakologiske virkning udvise en vagotonisk virkning på hjertefrekvensen (f.eks. bradykardi). Den mulige risiko for denne virkning kan især være vigtig hos patienter med "syg sinusknude-syndrom" eller andre supraventrikulære overledningsforstyrrelser i hjertet såsom sinoatrialt eller atrioventrikulært blok.

Synkope og krampeanfald har været rapporteret.Når sådanne patienter undersøges, bør muligheden for hjerteblok eller lange sinuspauser 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 sygdomme*

Patienter med en øget risiko for at udvikle ulcus f.eks. patienter med ulcussygdom i anamnesen eller patienter, som samtidig får nonsteroide antiinflammatoriske midler (NSAID'ere), skal monitoreres for symptomer. De kliniske studier med donepezil har imidlertid ikke vist stigning i forhold til placebo i incidensen af hverken ulcus pepticum eller gastrointestinal blødning.

*Urogenitale system*

Selvom det ikke er set i kliniske forsøg, kan cholinomimetika medføre obstruktion af blæretømning.

*Neurologiske tilstande*

Krampeanfald: Cholinomimetika menes at kunne medføre generaliserede kramper. Aktiviteten af krampeanfald kan dog også være en manifestation af Alzheimers demens.

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

*Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)*

Malignt neuroleptikasyndrom,en potentielt livstruende tilstand, der er karakteriseret ved hypertemi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, ændret bevidsthedsniveau og forhøjet serumkreatininfosfokinase. Der er rapporteret at malignt neuroleptikasyndrom forekommer meget sjældent ved behandling med donepezil og især hos patienter i samtidig behandling med antipsykotika. Yderligere symptomer kan omfatte myoglobiniuri (rabdomolyse) og akut nyresvigt. 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 tilstande*

På grund af deres cholinomimetiske virkning, skal cholinesterase­hæmmere ordineres med forsigtighed til patienter med astma eller obstruktiv lungesygdom i anamnesen.

Samtidig administration af Donepezil ”Krka” og andre acetylcholinesterase- agonister eller antagonister af det kolinerge system bør undgås.

*Alvorligt nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen data fra patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

*Mortalitet ved vaskulær demens i kliniske forsøg*

Der blev udført tre kliniske forsøg af 6 måneders varighed hvor personer, der opfyldte NINDS-AIREN-kriterierne for sandsynlig eller mulig vaskulær demens (VaD), blev undersøgt. NINDS-AIREN-kriterierne er designet til at identificere patienter, hvis demens udelukkende synes at skyldes vaskulære årsager, og til at udelukke patienter med Alzheimers demens. I det første studie var mortalitetsraterne 2/198 (1,0 %) med 5 mg donepezilhydrochlorid, 5/206 (2,4 %) med 10 mg donepezilhydrochlorid og 7/199 (3,5 %) med placebo. I det andet studie var mortalitetsraterne 4/208 (1,9 %) med 5 mg donepezilhydrochlorid, 3/215 (1,4 %) med 10 mg donepezilhydrochlorid og 1/193 (0,5 %) med placebo. I det tredje studie var mortalitetsraterne 11/648 (1,7 %) med 5 mg donepezilhydrochlorid og 0/326 (0 %) med placebo. Når de tre VaD-studier blev kombineret, var mortalitetsraten numerisk højere i donepezilhydrochlorid-gruppen (1,7 %) end i placebo-gruppen (1,1 %). Denne forskel var dog ikke statistisk signifikant. Størstedelen af dødsfaldene hos patienterne, der fik enten donepezilhydrochlorid eller placebo, synes at skyldes forskellige kar-relateredeårsager, som kunne forventes i denne ældre population med underliggende vaskulær sygdom. En analyse af alle alvorlige ikke-fatale og fatale vaskulære hændelser viste ingen forskel på hyppigheden af hændelserne mellem donepezilhydrochlorid-gruppen og placebo-gruppen.

I sammenlagte studier af Alzheimers sygdom (n = 4.146), og når disse studier af Alzheimers sygdom blev lagt sammen med andre studier af demens, herunder studier af vaskulær demens, (i alt n = 6.888), oversteg mortalitetsraten i placebo-grupperne numerisk mortalitetsraten i donepezilhydrochlorid-grupperne.

**Donepezil ”Krka” indeholder lactose:**

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

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

*In-vitro* studier har vist, at cytokrom P450-isoenzymerne 3A4 og i mindre grad 2D6 er involveret i metaboliseringen af donepezil. Lægemiddelinteraktionsstudier udført *in-vitro* viser, at ketoconazol og quinidin, hæmmere af henholdsvis CYP3A4 og 2D6, hæmmer meaboliseringen af donepezil. Derfor kan disse og andre CYP3A4-hæmmere såsom itraconazol og erythromycin og CYP2D6-hæmmere såsom fluoxetin hæmme metaboliseringen af donepezil. I et studie med raske frivillige øgede ketoconazol den gennemsnitlige koncentration af donepezil med ca. 30%. Enzyminduktorer såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin og alkohol kan reducere niveauet af donepezil. Da omfanget af en hæmning eller induktion ikke kendes, skal sådanne lægemiddelkombinationer anvendes med forsigtighed.

Donepezilhydrochlorid har potentialet til at interagere med lægemidler, som har en antikolinerg aktivitet. Der er også en mulighed for synergistisk virkning ved samtidig behandling med lægemidler som succinylcholin, andre neuromuskulært blokerende midler eller kolinerge agonister eller betablokkere, der har en effekt på den elektriske overledning i hjertet.

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 tilstrækkelige data om brugen af donepezil hos gravide kvinder.

Dyrestudier har ikke påvist teratogene virkninger, men der er set peri- og postnatal toksicitet (se pkt. 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Donepezil bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

*Amning*

Donepezil udskilles i mælken hos rotter. Det vides ikke, om donepezilhydrochlorid udskilles i modermælken hos mennesker, og der er ikke udført studier med ammende kvinder. Derfor må kvinder ikke tage donepezil, hvis de ammer.

*Fertilitet*

Der er i dyreforsøg ikke set nogen effekter på fertiliteten (se pkt. 5.3). Der foreligger imidlertid ikke en tilstrækkelige mængde data om effekten på fertiliteten hos mennesker.

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

Ikke mærkning.

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

Demens kan forringe kørefærdighederne eller påvirke evnen til at betjene maskiner. Derudover kan donepezil medføre træthed, svimmelhed og muskelkramper, især i begyndelsen af behandlingen eller ved øgning af dosis. Den behandlende læge skal regelmæssigt vurdere, om patienter med Alzheimers demens under behandling med donepezil, stadig er i stand til at fortsætte med at føre motorkøretøj eller betjene komplicerede maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

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

Bivirkninger, der er indberettet som mere end et isoleret tilfælde, er anført nedenfor efter systemorganklasse og frekvens. Frekvenserne defineres som: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* |  | Forkølelse |  |  |  |  |
| *Metabolisme og ernæring* |  | Anoreksi |  |  |  |  |
| *Psykiske forstyrrelser* |  | Hallucinationer\*\*  Agitation\*\*  Aggressiv adfærd\*\*  Unormale drømme og mareridt\*\* |  |  |  | Øget libido, hyperseksualitet |
| *Nervesystemet* |  | Synkope\*  Svimmelhed  Søvnløshed | Krampeanfald\* | Ekstrapyra-midale symptomer | Malignt neuro**­**leptika-syndrom | Pleurothotonus (Pisa-syndrom) |
| *Hjerte* |  |  | Bradykardi | Sinoatrialt blok  Atrioventriku-lært blok |  | Polymorf ventrikulær takykardi, herunder torsades de pointe, elektrokardiogram forlænget QT-interval |
| *Mave-tarm-kanalen* | Diarré  Kvalme | Opkastning  Abdominale forstyrrelser | Gastrointestinal blødning,  Ulcus ventriculi og ulcus duodeni, øget spyt-sekretion |  |  |  |
| *Lever og galdeveje* |  |  |  | Leverdys-funktion, herunder hepatitis\*\*\* |  |  |
| *Hud og subkutane væv* |  | Udslæt  Pruritus |  |  |  |  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* |  | Muskelkramper |  |  | Rhabdo­myolyse \*\*\*\* |  |
| *Nyrer og urinveje* |  | Urininkontinens |  |  |  |  |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Hovedpine | Træthed  Smerter |  |  |  |  |
| *Undersøgelser* |  |  | Mindre stigning i serumkoncen-trationen af muskel kreatinkinase |  |  |  |
| *Traumer, forgiftninger og behandlingskomplika-tioner* |  | Ulykker herunder fald |  |  |  |  |

\* Når patienter undersøges for synkope eller krampeanfald, skal muligheden for hjerteblok eller lange sinuspauser overvejes (se pkt. 4.4).

\*\* Det er indberettet, at hallucinationer, unormale drømme, mareridt, agitation og aggressiv adfærd er gået over ved en dosisreduktion eller seponering af behandlingen.

\*\*\* I tilfælde af uforklarlig leverdysfunktion skal det overvejes at seponere donepezil.

\*\*\*\* Det er indberettet, at rhabdomyolyse kan forekomme uafhægig af malign neuroleptikasyndrom og i tæt tidsmæssig sammenhæng mellem donepezil initiering eller øgning af dosis.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

* 1. **Overdosering**

Symptomer

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 lavere kropsoverfladetemperatur.

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

Behandling

Som i ethvert tilfælde af overdosering bør der anvendes almindelige understøttende forholdsregler. Tertiære antikolinergika som f.eks. atropin kan anvendes som antidot ved overdosis af Donepezil ”Krka”. Der anbefales intravenøs atropinsulfat titreret til effekt: En initial intravenøs dosis på 1,0 - 2,0 mg med efterfølgende doser baseret på klinisk respons. Der er rapporteret om atypisk respons i blodtryk og hjertefrekvens efter administration af andre cholinomimetika ved samtidig administration 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, anticholinesteraser. ATC-kode: N06DA02.

Virkningsmekanisme

Donepezilhydrochlorid er en specifik og reversibel hæmmer af acetylcholinesterase, som er den dominerende cholinesterase i hjernen. *In vitro* er donepezilhydrochlorid en 1.000 gange mere potent hæmmer af dette enzym end af butyrylcholinesterase, der er et enzym, som primært findes uden for centralnervesystemet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Alzheimers demens

Hos patienter med Alzheimers demens, der deltog i kliniske forsøg, medførte administration af enkelte daglige doser på 5 mg eller 10 mg Donepezil Krka steady-state hæmning af acetylcholinesteraseaktiviteten (målt i erythrocyt-membraner) på henholdsvis 63,6 % og 77,3 % målt efter dosering. Donepezilhydrochlorids hæmning af acetylcholinesterase (AChE) i røde blodlegemer har vist sig at korrelere med ændringer i ADAS-Cog: en sensitiv skala til vurdering af udvalgte aspekter af kognition. Muligheden for, at donepezilhydrochlorid ændrer forløbet af den underliggende neuropatologiske tilstand, er ikke blevet undersøgt. Dermed kan donepezil ikke anses for at have nogen indflydelse på sygdommens forløb.

Virkningen af behandling med donepezil er blevet undersøgt i fire placebokontrollerede forsøg; to forsøg af 6 måneders varighed og 2 forsøg af 1 års varighed.

I de kliniske forsøg af 6 måneders varighed blev der foretaget en analyse ved afslutningen af behandlingen med donepezil, og der blev anvendt en kombination af tre effektkriterier: ADAS-Cog (et mål for den kognitive præstation), »Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input” (et mål for den overordnede funktion) og ”Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale” (et mål for færdighederne i forbindelse med at klare sig ude i samfundet, hjemmet og fritidsaktiviteter samt egenomsorg).

Patienter, der opfyldte nedenfor nævnte kriterier, blev anset for at respondere på behandlingen.

Respons = Forbedring af ADAS-Cog på mindst 4 point

Ingen forværring på CIBIC +

Ingen forværring på skalaen til måling af Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| % respons | | |
|  | Intend to Treat Population  n = 365 | Evaluerbar population  n = 352 |
| Placebo-gruppe | 10 % | 10 % |
| 5 mg donepezil-gruppe | 18 %\* | 18 %\* |
| 10 mg donepezil-gruppe | 21 %\* | 22 %\*\* |

\* p <0,05

\*\* p <0,01

Donepezil gav en dosisafhængig statistisk signifikant stigning i procentdelen af patienter, der blev bedømt til at respondere på behandlingen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Maksimale plasmaniveauer nås ca. 3 til 4 timer efter peroral administration. Plasmakoncentrationer og AUC (areal under kurven) stiger proportionalt med dosis. Halveringstiden er ca. 70 timer, og administration 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 initiering af behandlingen. 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.

Distribution

Donepezilhydrochlorid er ca. 95% bundet til humane plasmaproteiner. Bindingen til plasmaprotein af den aktive metabolit 6-O-desmethyldonepezil er ukendt. Fordelingen af donepezilhydrochlorid i forskellige kropsvæv er ikke blevet endeligt undersøgt. I et massebalancestudie med raske mandlige frivillige blev det dog set, at 240 timer efter administrationen af en enkelt dosis på 5 mg af 14C-mærket donepezilhydrochlorid, var ca. 28 % af den mærkede dosis endnu ikke udskilt. Dette tyder på, at donepezilhydrochlorid og/eller dets metabolitter kan blive i kroppen i mere end 10 dage.

Biotransformation/elimination

Donepezilhydrochlorid udskilles både uomdannet i urinen og metaboliseres af cytokrom P450-systemet til adskillige metabolitter, som ikke alle er identificerede. Efter administration af en enkelt dosis 5 mg 14C-mærket donepezilhydrochlorid var plasma-radioaktiviteten, udtrykt som procent af administreret dosis, tilstede overvejende som uomdannet donepezilhydrochlorid (30 %), 6-O-desmethyldonepezil (11 % – eneste metabolit, som udviser 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 administrerede radioaktivitet blev genfundet i urinen (17 % som uomdannet donepezil) og 14,5 % i fæces, hvilket tyder 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.

Særlige populationer

Køn, race og rygevaner har ingen klinisk signifikant indflydelse på plasmakoncentrationen af donepezilhydrochlorid. Donepezils farmakokinetik er ikke blevet formelt undersøgt hos raske ældre eller hos patienter med Alzheimers eller vaskulær demens. De gennemsnitlige plasmaniveauer stemte imidlertid tæt overens med, hvad der sås hos unge raske forsøgspersoner.

Nedsat leverfunktion

Patienter med let til moderat nedsat leverfunktion havde forhøjede koncentrationer af donepezil ved steady-state: middelværdien af AUC med 48 % og Cmax med 39 % (se pkt. 4.2).

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

En omfattende undersøgelse med forsøgsdyr har vist, at denne substans forårsager få andre virkninger end de tilsigtede farmakologiske virkninger overensstemmende med dens virkning som en kolinerg stimulator (se pkt. 4.9). Donepezil er ikke mutagent i mutationsanalyser med bakterieceller og pattedyrsceller. Der blev observeret en vis klastogen effekt *in vitro* ved koncentrationer, som var åbenlyst toksiske for cellerne og over 3.000 gange højere end plasmakoncentrationerne ved steady-state. Der blev ikke observeret nogen klastogen eller genotoksisk effekt i musemikronucleusmodellen *in vivo*. Hverken hos rotter eller mus var der tegn på onkogent potentiale i langtids-karcinogenicitetsundersøgelser.

Donepezilhydrochlorid havde ingen effekt på rotters fertilitet og var ikke teratogent hos rotter eller kaniner, men havde dog en lille effekt på antallet af dødfødsler og tidlig overlevelse hos unger, når det blev administreret til drægtige rotter i doser, der var 50 gange større end den humane dosis (se pkt. 4.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

* 1. **Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Majsstivelse

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

*Filmovertræk:*

Titanidioxid (E171)

Hypromellose 5cp

Macrogol 400

Jernoxid, gul (E172) – kun i 10 mg tabletter

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

5 år

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning (OPA/Alu/PVC//Alu): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 filmovertrukne tabletter i æske.

Polyethylen (HDPE) tabletbeholder med et anbrudssikret skruelåg af polypropylen (PP): 250 filmovertrukne tabletter i en kartonæske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

SE-118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 48539

10 mg: 48540

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. november 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

4. december 2023