

23. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Donepezilhydrochlorid ”Accord”, filmovertrukne tabletter**

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

27802

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Donepezilhydrochlorid ”Accord”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg:

Hver filmovertrukken tablet indeholder: Donepezilhydrochloridmonohydrat svarende til 5 mg donepezilhydrochlorid

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 98,00 mg lactosemonohydrat.

10 mg:

Hver filmovertrukken tablet indeholder: Donepezilhydrochloridmonohydrat svarende til 10 mg donepezilhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 196,00 mg lactosemonohydrat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

5 mg: hvide til off-white runde, facetslebne, bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 7,14 mm og med indskriften "5" på den ene side.

10 mg: gule, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 8,73 mm og med indskriften "10" på den ene side.

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

Donepezilhydrochlorid ”Accord” er indiceret til symptomatisk behandling af mild til moderat Alzheimers demens.

* 1. **Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne og ældre

Behandlingen påbegyndes med 5 mg/dag (en gang om dagen).. Efter den kliniske vurdering efter én måneds behandling med 5 mg/dag kan dosis af Donepezilhydrochlorid ”Accord” øges til 10 mg/dag (en gang om dagen). Den maksimale anbefalede daglige dosis er 10 mg. Doser større end 10 mg/dag er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg.

Behandlingen skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i diagnostik og behandling af Alzheimers demens. Der skal stilles diagnose i henhold til gældende retningslinjer (f.eks. DSM IV, ICD 10). Behandling med donepezil bør kun påbegyndes, hvis en pårørende eller omsorgsperson der regelmæssigt kan overvåge patientens medicinindtag. Vedligeholdelsesbehandling kan fortsætte, så længe der er terapeutisk fordel for patienten. Derfor bør den kliniske virkning af donepezil regelmæssigt revurderes. Seponering bør overvejes, når der ikke længere er tegn på terapeutisk virkning. Den enkelte patients respons på donepezil kan ikke forudsiges.

Efter afbrydelse af behandlingen ses en gradvis aftagen af virkningen af Donepezilhydrochlorid ”Accord”.

Nedsat nyre og leverfunktion:

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

På grund af mulig øget eksponering ved mild til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2) bør øgning af dosis ske under hensyntagen til individuel tolerance. Der foreligger ingen data på patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population Anvendelse af Donepezilhydrochlorid ”Accord” til børn og ung under 18 år.

Administration

Tabletten skal tages peroralt om aftenen lige inden sengetid. I tilfælde af søvnforstyrrelser, herunder unormale drømme, mareridt eller søvnløshed (se pkt. 4.8) kan indtagelse af Donepezil Accord om morgenen overvejes.

* 1. **Kontraindikationer**

Donepezilhydrochlorid ”Accord” er kontraindiceret til patients med kendt overfølsomhed over for donepezilhydrochlorid, piperidin-derivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

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

Brug af Donepezilhydrochlorid ”Accord” til patienter med svær Alzheimers demens, andre demenstyper eller andre typer af hukommelsessvækkelse (f.eks. aldersrelateret kognitiv svækkelse) er ikke undersøgt.

*Anæstesi*: Donepezilhydrochlorid ”Accord” er en cholinesterasehæmmer og vil sandsynligvis forstærke muskelrelaksation af succinylcholin-typen under anæstesi.

*Kardiovaskulært:* På grund af deres farmakologiske virkning kan cholinesterasehæmmere have en vagotonisk effekt på hjertefrekvensen (f.eks. bradykardi). Potentialet for denne virkning kan især være af betydning for patienter med ”syg sinusknude-syndrom” eller andre supraventrikulære overledningsforstyrrelser, såsom sinoatrialt eller atrioventrikulært blok.

Der er rapporteret tilfælde af synkope og krampeanfald. Ved undersøgelse af sådanne patienter 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.

*Gastrointestinat:* Patienter med øget risiko for udvikling af ulcera, f.eks. patienter med anamnese med ulcus-sygdom eller patienter, der modtager samtidig behandling med nonsteroide antiinflammatoriske midler (NSAID), bør monitoreres for symptomer. Dog viser de kliniske studier med Donepezilhydrochlorid ”Accord” ingen stigning i forekomsten af peptiske ulcera eller gastrointestinal blødning sammenlignet med placebo.

*Urogenitalt:* Selvom det ikke er observeret i kliniske forsøg med Donepezilhydrochlorid ”Accord”, kan cholinomimetika forårsage obstruktion af blæretømning.

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

Cholinomimetika kan potentielt forværre eller inducere ekstrapyramidale symptomer.

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

Malignt neuroleptikasyndrom, en potentielt livstruende tilstand karakteriseret ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, ændret bevidsthedsniveau og forhøjet serumkreatinfosfokinase, 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 myoglobinuri (rabdomyolyse) 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.

*Pulmonalt:* På grund af deres cholinomimetiske virkning bør cholinesterasehæmmere ordineres med forsigtighed til patienter med astma eller obstruktiv lungesygdom i anamnesen.

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

*Alvorligt nedsat leverfunktion:* Der foreligger ingen data for patienter med alvorligt nedsat leverfunktion.

Mortalitet i kliniske forsøg vedrørende vaskulær demens

Der er udført tre kliniske forsøg af 6 måneders varighed med henblik på at undersøge individer, der opfyldte NINDS-AIREN-kriterierne for sandsynlig eller mulig vaskulær demens (VaD). NINDS-AIREN-kriterierne er skabt med henblik på at identificere patienter, hvis demens udelukkende synes at have vaskulære årsager, og at udelukke patienter med Alzheimers sygdom. I det første studie var mortalitetsraten 2/198 (1,0 %) med donepezilhydrochlorid 5 mg, 5/206 (2,4 %) med donepezilhydrochlorid 10 mg og 7/199 (3,5 %) med placebo. I det andet studie var mortalitetsraten 4/208 (1,9 %) med donepezilhydrochlorid 5 mg, 3/215 (1,4 %) med donepezilhydrochlorid 10 mg og 1/193 (0,5 %) med placebo. I det tredje studie var mortalitetsraten 11/648 (1,7 %) med donepezilhydrochlorid 5 mg og 0/326 (0 %) med placebo. Mortalitetsraten for de tre VaD-studier kombineret i donepezilhydrochlorid-gruppen (1,7 %), var numerisk højere end i placebogruppen (1,1 %), men denne forskel var dog ikke statistisk signifikant. Flertallet af dødsfald hos patienter, der tog enten donepezilhydrochlorid eller placebo, synes at have forskellige vaskulært-relaterede årsager, der kan forventes i en ældre population med underliggende vaskulær sygdom. En analyse af alle alvorlige ikke-dødelige og dødelige vaskulære hændelser viste ingen forskelle i hyppigheden mellem donepezilhydrochlorid-gruppen og placebo-gruppen.

I poolede studier af Alzheimers sygdom (n=4146) og når disse studier af Alzheimers sygdom blev poolet med andre demensstudier, herunder studierne af vaskulær demens (total n=6888), oversteg mortalitetsraten i placebo-grupperne numerisk mortalitetsraten i donepezilhydrochlorid-grupperne.

Indholdsstoffer

Dette produkt indeholder lactose og bør derfor ikke anvendes til patienter med arvelig ga-lactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) el-ler glucose/galactosemalabsorption.

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

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)

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 er involveret i metaboliseringen af donepezilhydrochlorid. Lægemiddelinteraktionsstudier udført in vitro viste, at ketoconazol og quinidin, der hæmmer henholdsvis CYP3A4 og 2D6, hæmmer metaboliseringen af donepezilhydrochlorid. Derfor kan disse og andre CYP3A4-hæmmere såsom itraconazol og erythromycin, og CYP2D6-hæmmere såsom fluoxetin, hæmme metaboliseringen af donepezilhydrochlorid. I et studie med raske frivillige forsøgspersoner øgede ketoconazol gennemsnitskoncentrationerne af donepezilhydrochlorid med omkring 30 %. Enzyminduktorer såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin og alkohol kan reducere niveauerne af donepezil. Eftersom omfanget af en hæmmende eller inducerende effekt er ukendt, bør sådanne lægemiddelkombinationer anvendes med forsigtighed. Donepezilhydrochlorid kan potentielt påvirke lægemidler med antikolinerg aktivitet. Der er også potentiale for synergistisk virkning ved samtidig behandling med lægemidler såsom succinylcholin, andre neuromuskulært blokerende midler eller kolinerge agonister eller betablokerende stoffer, som har effekt på kardiel overledning.

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

Graviditet:

Der foreligger ikke tilstrækkelig data om brug af donepezil til gravide kvinder.

Dyreforsøg har ikke vist teratogen effekt, men har vist præ -og postnatal toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Donepezilhydrochlorid ”Accord” bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det sker på tvingende indikation.

Amning:

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

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

Ikke mærkning.

Donepezil har mindre eller moderat indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Demens kan svække evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Desuden kan donepezil medføre træthed, svimmelhed og muskelkramper, primært ved behandlingsstart og dosisøgning. Den behandlende læge bør jævnligt vurdere donepezil-patienters evne til fortsat at køre bil eller betjene komplicerede maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

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

Bivirkninger, der er rapporteret som mere end et isoleret tilfælde efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ukendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Almindelig forkølelse |  |  |  |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Anoreksi |  |  |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Hallucinationer\*\*  Agitation\*\*  Aggressiv adfærd\*\*  Abnorme drømme og mareridt\*\* |  |  |  | Øget libido  Hyperseksualitet |
| Nervesystemet |  | Synkope\*  Svimmelhed Søvnløshed | Krampeanfald\* | Ekstrapyramidale symptomer | Malignt neuroleptika-syndrom | Pleurothotonus (Pisa-syndrom) |
| Hjerte |  |  | Bradykardi | Sinoatrialt blok  Atrioventrikulært blok |  | Polymorf ventrikulær takykardi heriblandt Torsade de Pointes  EKG-forlænget QT-interval |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré  Kvalme | Opkastning  Maveproblemer | Gastrointestinal blødning  Mavesår og sår på tolvfingertarmen  øget spytse-kretion |  |  |  |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Leverdysfunktion 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 serumkoncentra-tion af muskel-kreatinkinase |  |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer |  | Ulykker herunder fald |  |  |  |  |

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

\*\*Indberetninger viser, at hallucinationer, abnorme drømme, mareridt, agitation og aggressiv adfærd er ophørt ved dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen.

\*\*\*I tilfælde af uforklarlig leverdysfunktion bør seponering af Donepezilhydrochlorid Accord overvejes.

\*\*\*\*Der er indberettet rhabdomyolyse, som optræder uafhængigt af malignt neuroleptikasyndrom og i tæt tidsmæssig sammenhæng med opstart af donepezilbehandling eller dosisforøgelse.

Indberetning af mistænkte bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. 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 anslåede mediane letaldosis af donepezilhydrochlorid efter administration af en enkelt oral dosis hos mus og rotter er henholdsvis 45 og 32 mg/kg eller ca. 225 og 160 gange den maksimale anbefalede daglige humandosis på 10 mg pr. dag. Der er observeret dosisrelaterede tegn på kolinerg stimulation hos dyr, bl.a. nedsat spontan bevægelse, bugleje, vaklende gang, tåreflåd, kloniske kramper, nedsat respiration, øget spytsekretion, miosis, fascikulation og nedsat kropsoverfladetemperatur.

Overdosis med cholinesterasehæmmere kan resultere i kolinerge kriser karakteriseret ved svær kvalme, opkastning, øget spytsekretion, øget svedtendens, bradykardi, hypotension, nedsat respiration, kollaps og kramper. Tiltagende muskelsvækkelse kan forekomme og kan medføre døden, hvis respirationsmusklerne er involveret.

Som ved ethvert tilfælde af overdosering, bør der benyttes generelle understøttende tiltag. Tertiære antikolinergika såsom atropin kan anvendes som antidot til donepezilhydrochlorid ved overdosering. Intravenøst atropinsulfat titreret til effekt anbefales: en initial intravenøs dosis på 1,0 til 2,0 mg med efterfølgende doser baseret på klinisk respons.

Der er rapporteret om atypisk respons på blodtryk og hjertefrekvens efter administration af andre cholinomimetika ved samtidig administration af kvarternære antikolinergika såsom 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: Antidemenslægemidler; cholinesterasehæmmere.

ATC-kode N06DA02.

Virkningsmekanisme

Donepezilhydrochlorid er en specifik og reversibel hæmmer af acetylcholinesterase, den dominerende cholinesterase i hjernen. Som hæmmer af dette enzym er donepezilhydrochlorid *in vitro* mere end 1000 så potent som butylcholinesterase, et enzym, der primært findes uden for centralnervesystemet.

Alzheimers demens  
Hos patienter med Alzheimers demens, der deltog i kliniske forsøg, medførte administration af en enkelt daglig dosis på 5 mg eller 10 mg Donepezilhydrochlorid ”Accord” steady-state-hæmning af acetylcholinesteraseaktivitet (målt i erytrocytmembraner) på henholdsvis 63,6 % og 77,3 % målt efter dosisadministration. Det er påvist, at donepezilhydrochlorids hæmning af acetylcholinesterase (AChE) i røde blodceller korrelerer med ændringerne i ADAS-Cog, en sensitiv skala til undersøgelse af udvalgte kognitive aspekter. Donepezilhydrochlorids potentiale til ændring af forløbet af den underliggende neuropatologi er ikke undersøgt. Således kan Donepezilhydrochlorid ”Accord” ikke anses for at have nogen virkning på sygdomsprogressionen.

Effekten af behandling med donepezilhydrochlorid på Alzheimers demens er undersøgt i fire placebokontrollerede forsøg, 2 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 donepezil-behandlingen ved brug af en kombination af tre effektkriterier: ADAS-Cog (et mål for kognitiv præstation), ”Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input” (et mål for global funktion) og ”Activities of Daily Living”-underskalaen af ”Clinical Dementia Rating”-skalaen (et mål for evnen til at fungere i lokalsamfund og hjem samt hobbyer og personlig hygiejne).

Patienter, der opfyldte de nedenfor anførte kriterier, blev opfattet som behandlings-responderende:

Respons = Forbedring af ADAS-Cog med mindst 4 point

Ingen forværring af CIBIC +

Ingen forværring i henhold til “Activities of Daily Living”-underskalaen af ”Clinical Dementia Rating”-skalaen

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | % respons | |
|  | Intent-to-treat- population  n=365 | Evaluerbar population  n=352 |
| Placebo-gruppe | 10 % | 10 % |
| Donepezilhydrochloridtabletter 5 mg-gruppe | 18 %\* | 18 %\* |
| Donepezilhydrochloridtabletter 10 mg-gruppe | 21 %\* | 22 %\*\* |

\* p<0,05

\*\* p<0,01

Donepezilhydrochlorid medførte en dosisafhængig statistisk signifikant øgning i procentdelen af patienter, der blev vurderet som behandlingsresponderende.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

***Absorption:***

Maksimale plasmaniveauer nås ca. 3-4 timer efter oral administration. Plasmakoncentrationer og areal under kurven (AUC) stiger proportionalt med dosis. Den terminale halveringstid er ca. 70 timer, således at administration af flere daglige doser resulterer i en gradvis stigning til steady-state. Et omtrentligt steady-state-niveau nås inden for 3 uger efter påbegyndelse af behandlingen. Når steady-state er nået, udviser plasmakoncentrationen af donepezilhydrochlorid og den tilsvarende farmakodynamiske aktivitet kun lille variabilitet i løbet af dagen.

Mad påvirker ikke absorptionen af donepezilhydrochlorid.

***Distribution:***

Donepezilhydrochlorid er ca. 95 % bundet til humane plasmaproteiner. Plasmaproteinbindingen af den aktive metabolit 6-O-desmethyldonepezil kendes ikke. Distributionen af donepezilhydrochlorid i forskellige kropsvæv er ikke endeligt undersøgt. I et massebalancestudie med raske mandlige frivillige forsøgspersoner var 28 % af den administrerede mængde dog ikke udskilt efter 240 timer efter administration af en enkelt 5 mg dosis 14C-mærket donepezilhydrochlorid. 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 metaboliseret af cytokrom-P450-systemet til adskillige metabolitter, som ikke alle er blevet identificeret. Efter administration af en enkelt 5 mg dosis 14C-mærket donepezilhydrochlorid var plasmaradioaktiviteten, udtrykt som procentdel af den administrerede dosis, til stede overvejende som intakt donepezilhydrochlorid (30 %), 6-O-desmethyldonepezil (11 % - eneste metabolit, der udviser aktivitet svarende til donepezilhydrochlorid), donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-desmethyldonepezil (7 %) og glucuronidkonjugatet af 5-O-desmethyldonepezil (3 %). Cirka 57 % af den totale administrerede radioaktivitet blev genfundet i urinen (17 % som uforandret donepezil) og 14,5 % i fæces, hvilket tyder på biotransformation og udskillelse i urinen som de primære eliminationsveje. Der er ingen tegn på enterohepatisk recirkulation af donepezilhydrochlorid og/eller af nogen af dets metabolitter.

Donepezil-plasmakoncentrationen falder med en halveringstid på ca. 70 timer.

Køn, race og rygning har ingen klinisk signifikant indflydelse på plasmakoncentrationerne af donepezilhydrochlorid. Donepezils farmakokinetik er ikke formelt undersøgt hos ældre raske eller hos patienter med Alzheimers eller vaskulær demens. Dog stemte de gennemsnitlige plasmaniveauer nøje overens medniveauerne hos unge raske frivillige forsøgspersoner.

Patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion havde øgede steady-state-koncentrationer af donepezil. Gennemsnitlig AUC med 48 % og gennemsnitlig Cmax med 39 % (se pkt. 4.2).

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Omfattende dyreforsøg har vist, at dette stof kun har få andre virkninger end de tilsigtede farmakologiske virkninger, i overensstemmelse med dets effekt som kolinerg stimulator (se pkt. 4.9). Donepezil er ikke mutagent i bakterielle assays og assays med pattedyrscellemutation. Der er observeret en vis klastogen virkning in vitro ved koncentrationer, som var klart celletoksiske og mere end 3000 gange højere end steady-state-plasmakoncentrationerne. Der blev ikke observeret klastogene eller andre genotoksiske virkninger i micronucleus-modellen hos mus in vivo. Der var ingen tegn på onkogent potentiale i langvarige karcinogenicitetsforsøg med mus og rotter.

Donepezilhydrochlorid havde ingen effekt på fertiliteten hos rotter og var ikke teratogen hos rotter eller kaniner, men havde en vis effekt på antallet af dødfødsler og tidlig overlevelse for unger, når gravide rotter fik 50 gange den humane dosis (se pkt. 4.6).

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

**Tabletkerne:**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Cellulose, mikrokrystallinsk

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

**Tabletovertræk**

5 mg

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Talkum (E553b)

10 mg

Hypromellose (E464)

Macrogol 400

Talkum (E553b)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/aluminium-blister og HDPE-glas med polypropylen-låg og forsegling.

Pakningsstørrelse:

HDPE-glas: 100 tabletter.

PVC/aluminium-blister: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 og 120 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 48748

10 mg: 48749

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. juli 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. juli 2024