

1. LEGEMIDLETS NAVN

Donepezil Krka 5 mg tabletter, filmdrasjerte
Donepezil Krka 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Donepezil Krka 5 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg donepezilhydroklorid (som monohydrat) ekvivalent med 4,56 mg donepezil.

Donepezil Krka 10 mg: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg donepezilhydroklorid (som monohydrat) ekvivalent med 9,12 mg donepezil.

Hjelpestoff med kjent effekt:

	5 mg	10 mg
Laktose (mg)	79,18	158,35

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

5 mg: hvite til nesten hvite, avrundede, ca. 7 mm i diameter, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter.

10 mg: gulbrune, avrundede, ca. 9 mm i diameter, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Donepezil Krka er indisert for den symptomatiske behandlingen av lett til moderat alvorlig Alzheimers demens.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne/eldre

Behandlingen startes med 5 mg/dag (dosering én gang daglig). Dosen på 5mg/dag skal opprettholdes i minst én måned for å kunne vurdere tidligste kliniske respons på behandling, samt for å oppnå "steady state" konsentrasjoner av donepezilhydroklorid. Etter en klinisk vurdering av én måneds behandling med 5 mg/dag, kan dosen av Donepezil Krka økes til 10 mg/dag (dosering én gang daglig). Maksimal anbefalt døgndose er 10 mg. Doser utover 10 mg/dag har ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Diagnosen bør stilles i henhold til de gjeldende retningslinjer (f.eks. DSM IV, ICD 10). Behandling med donepezil bør kun igangsettes dersom en omsorgsperson som regelmessig kan sjekke pasientens legemiddelinntak, er tilgjengelig. Vedlikeholdsbehandling kan fortsette så lenge pasienten har terapeutisk nytte av det. Klinisk effekt av donepezil bør derfor revurderes regelmessig. Seponering bør vurderes når det ikke lenger foreligger holdepunkter for en terapeutisk effekt. Individuell respons på donepezil kan ikke forutsis.

Ved seponering av behandling ses et gradvis bortfall av donepezils gunstige effekter.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon:

En tilsvarende dosering kan følges hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon da clearance av donepezilhydroklorid ikke påvirkes av denne tilstanden.

På grunn av mulig økt eksponering ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2), bør doseøkning gjøres i henhold til individuell toleranse. Det foreligger ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Donepezil Krka er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Donepezil Krka skal tas oralt om kvelden, rett før sengetid.

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av donepezil hos pasienter med alvorlig Alzheimers demens, andre typer demens eller andre typer hukommelsestap (f.eks. aldersrelatert kognitivt forfall) er ikke undersøkt.

Anestesi

Donepezil, som en kolinesterasehemmer, vil sannsynligvis forsterke muskelrelaksasjon av suksinylkolintypen ved anestesi.

Kardiovaskulære tilstander

På grunn av deres farmakologiske virkning, kan kolinesterasehemmere ha vagoton effekt på hjertefrekvensen (f.eks. bradykardi). Risikoen for denne effekten kan være spesielt viktig for pasienter med "sick sinus syndrom", eller andre supraventrikulære ledningsforstyrrelser slik som sinoatrielt eller atrioventrikulært blokk.

Synkope og kramper har vært rapportert. Ved undersøkelse av slike pasienter bør mulighet for hjerteblokk eller lange sinuspauser vurderes.

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

Gastrointestinale tilstander

Pasienter med økt risiko for å utvikle ulcus, f.eks. de med tidligere ulcussykdom eller som samtidig bruker ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs), bør monitoreres for symptomer. Kliniske studier med donepezil viste imidlertid ingen økning, sammenliknet med placebo, i forekomst av verken magesårsykdom eller gastrointestinalblødning.

Genitourinale tilstander

Selv om det ikke er observert i kliniske studier av donepezil, kan kolinomimetika forårsake blæretømningsforstyrrelser.

Nevrologiske tilstander

Kramper: Kolinomimetika antas å ha et visst potensiale til å forårsake generaliserte kramper. Slik krampeaktivitet kan imidlertid også være en manifestasjon av Alzheimers sykdom.

Kolinomimetika kan ha potensiale til å forverre eller forårsake ekstrapyramidale symptomer.

Malignt nevroleptikasyndrom (NMS)

NMS er en potensielt livstruende tilstand som kjennetegnes ved hypertermi, muskelstivhet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og forhøyet nivå av kreatinfosfokinase i serum. NMS er rapportert å forekomme svært sjelden i forbindelse med donepezil, spesielt hos pasienter som får samtidig behandling med antipsykotika. Ytterligere tegn kan være myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Dersom en pasient utvikler tegn og symptomer som kan tyde på NMS, eller får uforklarlig høy feber uten andre kliniske kjennetegn på NMS, så skal behandlingen med donepezil avbrytes.

Pulmonale tilstander

På grunn av kolinomimetisk effekt bør kolinesterasehemmere forskrives med forsiktighet til pasienter med kjent astma eller obstruktiv lungesykdom.

Samtidig administrasjon av Donepezil Krka med andre hemmere av acetylkolinesterase, kolinerge agonister eller antagonister bør unngås.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Mortalitet i kliniske studier med vaskulær demens

Tre kliniske studier med 6 måneders varighet ble utført for å studere individer som oppfyller NINDS-AIREN-kriteriene for sannsynlig eller mulig vaskulær demens (VaD). NINDS-AIREN-kriteriene er skapt for å identifisere pasienter hvis demens ser ut til å ha kun vaskulære årsaker, og for å ekskludere pasienter med Alzheimers sykdom. I den første studien var mortalitetsratene 2/198 (1,0 %) med 5 mg donepezilhydroklorid, 5/206 (2,4 %) med 10 mg donepezilhydroklorid og 7/199 (3,5 %) med placebo. I den andre studien var mortalitetsratene 4/208 (1,9 %) med 5 mg donepezilhydroklorid, 3/215 (1,4 %) med 10 mg donepezilhydroklorid og 1/193 (0,5 %) med placebo. I den tredje studien var mortalitetsratene 11/648 (1,7 %) med 5 mg donepezilhydroklorid og 0/326 (0 %) med placebo. Mortalitetsraten for de tre VaD-studiene kombinert i donepezilhydrokloridgruppen (1,7 %) var numerisk høyere enn i placebogruppen (1,1 %). Denne forskjellen var imidlertid ikke statistisk signifikant. Majoriteten av dødsfall hos pasienter som fikk enten donepezilhydroklorid eller placebo ser ut til å være resultat av ulike vaskulærrelaterte årsaker, som kan forventes i denne eldre populasjonen med underliggende vaskulær sykdom. En analyse av alle alvorlige ikke-fatale og fatale vaskulære hendelser viste ingen forskjell i forekomst i donepezilhydrokloridgruppen sammenliknet med placebo.

I sammenslåtte studier med Alzheimers sykdom (n=4146), og når disse studiene ble slått sammen med andre demensstudier inkludert studier med vaskulær demens (total n=6888), oversteg mortalitetsraten i placebogruppen numerisk mortalitetsgraden i donepezilhydrokloridgruppen.

Donepezil Krka inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Donepezilhydroklorid og/eller noen av dets metabolitter hemmer ikke metabolismen av teofyllin, warfarin, cimetidin eller digoksin i mennesker. Metabolismen av donepezilhydroklorid er ikke påvirket av samtidig bruk av digoksin eller cimetidin. *In vitro*-studier har vist at cytokrom P450-isoenzymene 3A4 og i mindre grad 2D6 er involvert i metabolismen av donepezil. Interaksjonsstudier utført *in vitro* viser at ketokonazol og quinidin, som hemmer henholdsvis CYP3A4 og 2D6, hemmer

donepezilmetabolisme. Derfor kan disse og andre CYP3A4 hemmer som itraconazol og erytromycin, og CYP2D6 hemmere som fluoxetin, hemme metabolismen av donepezil. I en studie med friske frivillige økte ketokonazol gjennomsnittlig donepezilkonsentrasjon med ca. 30 %. Enzyminduserere som rifampicin, fenytoin, karbamazepin og alkohol kan redusere nivåene av donepezil. Siden betydningen av en hemmende eller induserende effekt ikke er kjent, bør slike kombinasjoner brukes med forsiktighet. Donepezilhydroklorid har potensiale til å interferere med legemidler med antikolinerg aktivitet. Det er også potensiale for synergistisk effekt ved samtidig behandling med legemidler som suksinylkolin, andre nevromuskulære hemmere, kolinerge agonister eller betablokkere som påvirker hjertets ledningsevne.

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

- Antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin)
- Antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol)
- Noen antidepressiva (f.eks. citalopram, escitalopram, amitriptylin)
- Andre antipsykotika (f.eks. fenotiazinderivater, sertindol, pimozid, ziprasidon)
- Noen antibiotika (f.eks. klaritromycin, erytromycin, levofloksacin, moksifloksacin)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av donepezil hos gravide kvinner.

Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter, men har vist peri og postnatal toksisitet (se pkt. 5.3 prekliniske sikkerhetsdata). Risikoen for mennesker er ukjent.

Donepezil skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Donepezil utskilles i melk hos rotter. Det er ikke kjent om donepezilhydroklorid utskilles i morsmelk hos mennesker, og det foreligger ingen studier med ammende kvinner. Kvinner som tar donepezil skal derfor ikke amme.

Fertilitet

Ingen effekt på fertilitet ble observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). Det finnes imidlertid ikke tilstrekkelig data med hensyn til effekt på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Donepezil har minimal eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Demens kan medføre redusert evne til å kjøre bil og betjene maskiner. I tillegg kan donepezil medføre tretthet, svimmelhet og muskelkramper, i hovedsak initialt eller ved doseøkning. Pasientens evne til å kjøre bil og betjene maskiner bør rutinemessig vurderes av behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er diaré, muskelkramper, tretthet, kvalme, oppkast og søvnløshet.

Bivirkninger rapportert som mer enn isolerte tilfeller er listet nedenfor etter organsystem og frekvens. Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesyste m	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>		Forkjølel se				
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetinged e sykdommer</i>		Anoreksi				
<i>Psykiatriske lidelser</i>		Hallusina- sjoner** Agitasjon* * Aggressiv adferd** Unormale drømmer og mareritt**				Økt libido, hyperseksu alitet
<i>Nevrologiske sykdommer</i>		Synkope* Svimmelh et Insomni	Kramper*	Ekstra- pyramidal e symptome r	Malignt nevroleptik a-syndrom	Pleurothoto nus (Pisa- syndrom)
<i>Hjertesykdommer</i>			Bradykardi	Sinoatriell blokk, Atrio- ventrikulæ r blokk		Polymorf ventrikkelta kykardi inkludert torsade de pointes; Elektrokard iogram forlenget QT- intervall
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Diaré Kvalme	Brekninge r Abdomina l forstyrrels e	Gastrointesti nal blødning, Ventrikkel- og duodenalsår, Økt spytsekresjo n			
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>				Lever- dysfunksjo n inkl. hepatitt** *		
<i>Hud- og underhudssykdom mer</i>		Utslett Kløe				
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>		Muskel- kramper			Rabdomyo- lyse****	
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Urin- inkontinen s				

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hodepine	Tretthet Smerter				
Undersøkelser			Svak økning i serum-konsentrasjon av muskulær kreatinkinase			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Ulykker inkludert fall				

* Ved undersøkelse av pasienter med synkope eller kramper bør muligheten for hjertebløkk eller lange sinuspauser vurderes (se pkt. 4.4).

** Rapporter om hallusinasjoner, unormale drømmer, mareritt, agitasjon og aggressiv atferd har opphørt ved dosereduksjon eller seponering av behandling.

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

**** Rabdomyolyse er rapportert å oppstå uavhengig av malignt nevroleptikasyndrom, og i nær tidsmessig sammenheng med oppstart eller doseøkning av donepezil.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

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

Håndtering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot demens, antikolinesteraser, ATC-kode: N06DA02

Virkningsmekanisme

Donepezilhydroklorid er en spesifikk og reversibel hemmer av acetylkinesterase, som er den predominante kolinesterasen i hjernen. Donepezilhydroklorid er *in vitro* en 1000 ganger mer potent hemmer av dette enzymet enn av butyrylkinesterase, et enzym som finnes hovedsakelig utenfor sentralnervesystemet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Alzheimers demens

Hos pasienter med Alzheimers demens som deltok i kliniske studier, medførte administrasjon av én daglig dose på 5 mg eller 10 mg Donepezil Krka "steady state" hemming av acetylkinesteraseaktivitet (målt i erytrocyttmembraner) på henholdsvis 63,6 % og 77,3 % målt etter dosering. Hemmingen av acetylkinesterase (AChE) i røde blodlegemer av donepezilhydroklorid er vist å korrelere til endringer i ADAS-Cog som er en sensitiv skala for å undersøke utvalgte aspekter av kognisjon. Donepezilhydroklorids potensiale til å påvirke forløpet til den underliggende nevropatologien er ikke undersøkt. Donepezil kan derfor ikke anses å ha effekt på sykdomsprogressjonen.

Effekten av behandling med donepezil er undersøkt i fire placebokontrollerte studier, 2 studier av 6 måneders varighet og 2 studier av 1 års varighet.

I de kliniske studiene på 6 måneder ble det utført en analyse etter avsluttet donepezilbehandling med en kombinasjon av tre effektkriterier: ADAS-cog (et mål for kognitiv funksjon), "Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input" (CIBIC, et mål for global funksjon, basert på legens intervju med innspill fra omsorgsperson) og "Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale" (et mål for evner innen samfunnsoppgaver, hjem, hobbyer og personlig pleie).

Pasienter som oppfylte kriteriene nevnt nedenfor ble ansett som behandlingsrespondere.

Respons = Bedring av ADAS-Cog med minst 4 poeng

Ingen forverring av CIBIC

Ingen forverring av "Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale".

	% Respons	
	"Intent to Treat" populasjon n=365	Evaluerbar populasjon n=352
Placebogruppe	10 %	10 %
Donepezil 5 mg-gruppe	18 %*	18 %*
Donepezil 10 mg-gruppe	21 %*	22 %**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil ga en doseavhengig statistisk signifikant økning i prosentandelen av pasienter som ble vurdert som behandlingsrespondere.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. 3-4 timer etter oral dose. Plasmakonsentrasjonen og arealet under kurven øker proporsjonalt med dosen. Den terminale disposisjonshalveringstiden er ca. 70 timer, og derfor vil administrasjon av multiple, daglige enkeltdoser resultere i en gradvis tilnærming til

steady state. Steady state oppnås etter ca. 3 ukers behandling. Ved steady state vil plasmakonsentrasjoner av donepezilhydroklorid og den relaterte farmakodynamisk aktiviteten vise liten variasjon mellom doseringsintervallene.

Samtidig matinntak påvirker ikke absorpsjonen donepezilhydroklorid .

Distribusjon

Donepezilhydroklorid er omtrentlig 95 % bundet til humane plasmaproteiner. Plasmaproteinbindingen av den aktive metabolitten 6-O-desmetyldonepezil er ikke kjent. Distribusjon av donepezilhydroklorid til ulike vev er ikke fullt ut undersøkt. I en massebalansestudie utført med mannlige friske forsøkspersoner var imidlertid ca 28 % av merket substans ikke gjenfunnet 240 timer etter administrasjon av en enkeltdose på 5 mg ¹⁴C-merket donepezilhydroklorid. Dette indikerer at donepezilhydroklorid og/eller dets metabolitter kan være i kroppen i mer enn 10 dager.

Biotransformasjon/eliminasjon

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

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

Andre spesielle populasjoner

Kjønn, rase og røyking har ingen klinisk signifikant innflytelse på plasmakonsentrasjonen av donepezilhydroklorid. Farmakokinetikken til donepezil har ikke blitt formelt undersøkt hos friske eldre personer eller hos Alzheimer eller pasienter med vaskulær demens. Gjennomsnittlige plasmanivåer hos pasienter var imidlertid i samsvar med nivåer hos unge friske frivillige.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon hadde økte donepezilkonsentrasjoner ved "steady state": gjennomsnittlig AUC med 48 % og gjennomsnittlig C_{max} med 39 % (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Omfattende dyrestudier har vist at denne substansen gir få bivirkninger utover den tiltenkte farmakologiske effekten, som samsvarer med dens virkning som en kolinerg stimulator (se pkt. 4.9). Donepezil var ikke mutagent i mutasjonstester med bakterier og pattedyrceller. Enkelte klastogene effekter er sett *in vitro* ved konsentrasjoner som var klart toksiske for cellene og over 3000 ganger plasmakonsentrasjonen ved "steady state". Ingen klastogene eller gentoksiske effekter er sett ved mikronukleustest på mus *in vivo*. Langtidsstudier av karsinogenitet hos rotter og mus ga ikke noe bevis for onkogen potensiale.

Donepezilhydroklorid hadde ingen effekt på fertilitet hos rotter, og var ikke teratogen hos rotter og kaniner, men hadde en svak effekt på dødfødsler og tidlig overlevelse hos avkom når det ble gitt til drektige rotter i doser på 50 ganger den humane dose (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Titandioksid (E171)
Hypromellose 5cp
Makrogol 400
Jernoksid, gult (E172) – kun i 10 mg tabletten

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger (OPA/Alu/PVC//Alu): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 100
filmdrasjerte tabletter i en pappeske.
Polyetylen (HDPE) tabletboks med forseglet skrukork av polypropylen (PP): 250 filmdrasjerte
tabletter, i en pappeske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 07-5043
10 mg: 07-5044

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2008-07-08
Dato for siste fornyelse: 2017-06-02

10. OPPDATERINGSDATO

12.12.2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk:
www.legemiddelverket.no.