

1. LEGEMIDLETS NAVN

Donepezil Accord 5 mg filmdrasjerte tabletter
Donepezil Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

For 5 mg:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder: donepezilhydrokloridmonohydrat tilsvarende donepezilhydroklorid 5 mg
Hjelpestoff med kjent effekt: laktosemonohydrat 98,00 mg

For 10 mg:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder: donepezilhydrokloridmonohydrat tilsvarende donepezilhydroklorid 10 mg
Hjelpestoff med kjent effekt: laktosemonohydrat 196,00 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

5 mg: hvite til nesten hvite, runde, ca. 7,14 mm i diameter, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med skråkant merket med "5" på den ene siden og umerkede på den andre.

10 mg: gule, runde, ca. 8,73 mm i diameter, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med skråkant merket med "10" på den ene siden og umerkede på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Donepezil Accord er indisert for symptomatisk behandling av Alzheimers demens med mild til moderat alvorlighetsgrad.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre pasienter

Behandlingen startes med 5 mg/døgn (én dose daglig).. Dosen på 5 mg/døgn skal opprettholdes i minst én måned slik at de tidligste kliniske responsene på behandlingen kan vurderes og steady state-konsentrasjoner av donepezilhydroklorid oppnås. Etter én måned med klinisk vurdering av behandlingen med 5 mg/døgn kan dosen med Donepezil Accord økes til 10 mg/døgn (én dose daglig). Maksimal anbefalt daglig dose er 10 mg. Doser på over 10 mg/døgn er ikke blitt undersøkt i kliniske studier.

Behandling skal initieres og overvåkes av en lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Diagnostisering skal utføres i samsvar med godkjente retningslinjer (f.eks. DSM IV, ICD 10). Behandling med donepezil skal kun initieres hvis det er tilgjengelig en omsorgsperson som regelmessig kan overvåke pasientens legemiddelinntak. Vedlikeholdsbehandling kan fortsettes så lenge det gir pasienten terapeutiske fordeler. De kliniske fordelene med donepezil må

derfor revurderes med jevne mellomrom. Seponering bør vurderes når det ikke lenger foreligger holdepunkter for terapeutisk effekt. Den individuelle responsen på donepezil kan ikke forutsies. Ved seponert behandling observeres en gradvis reduksjon av de fordelaktige effektene av Donepezil Accord.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon:

Et lignende doseringsskjema kan følges for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, siden clearance av donepezilhydroklorid ikke påvirkes av denne tilstanden.

På grunn av muligheten for økt eksponering ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2) bør doseopptapping utføres i henhold til individuell tolerabilitet. Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon:

Donepezil Accord er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Administrasjonsmåte

Donepezil Accord bøs tas oralt om kvelden, like før sengetid. Ved søvnforstyrrelser, inkludert unormale drømmer, mareritt eller søvnløshet (se pkt. 4.8) kan det vurderes å ta Donepezil Accord om morgenen.

4.3 Kontraindikasjoner

Donepezil Accord er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor donepezilhydroklorid, piperdinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk av Donepezil Accord hos pasienter med alvorlig Alzheimers demens, andre typer demens eller andre typer hukommelsessvekking (f.eks. aldersrelatert kognitiv svikt) er ikke studert.

Anestesi: Donepezil Accord vil, som en kolinesterasehemmer, sannsynligvis forsterke muskelrelaksasjon av suksinylkolintypen under anestesi.

Kardiovaskulære tilstander: På grunn av deres farmakologiske virkning kan kolinesterasehemmerne ha vagotone effekter på hjerterytmen (f.eks. bradykardi). Potensialet for denne effekten kan være spesielt viktig hos pasienter med "sick sinus syndrom" eller andre supraventrikulære tilstander i hjertets ledningssystem, f.eks. sinoatrialt eller atrioventrikulært blokk.

Det er rapportert tilfeller av synkope og anfall (kramper). Ved undersøkelse av slike pasienter bør man overveie muligheten for hjerteblokk eller lange sinuspauser.

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 utvikling av magesår, f.eks. pasienter med tidligere ulcussykdom, eller som får samtidige ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) bør overvåkes for symptomer. De kliniske studiene med Donepezil Accord påviste imidlertid ingen økning i forhold til placebo i forekomst av verken peptiske sår eller gastrointestinal blødning.

Urogenital: Selv om det ikke er observert i kliniske studier med Donepezil Accord, kan kolinomimetika forårsake obstruksjon i utgangen fra urinblæren.

Nevrologiske tilstander: Anfall: Kolinomimetika antas å ha et visst potensiale for å forårsake generaliserte krampeanfall. Anfallsaktivitet kan imidlertid også være et utslag av Alzheimers sykdom. Kolinomimetika har potensiale for å forverre eller indusere ekstrapyramidale symptomer.

Malignt nevroleptikasyndrom

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

Pulmonale tilstander: På grunn av deres kolinomimetiske virkninger må kolinesterasehemmere foreskrives med forsiktighet til pasienter med en anamnese som inkluderer astma eller obstruktiv lungesykdom.

Administrasjon av Donepezil Accord samtidig med andre hemmere av acetylkolinesterase, agonister eller antagonist av det kolinerge systemet, bør unngås.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon: Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Mortalitet i kliniske studier av vaskulær demens

Tre kliniske studier med 6 måneders varighet ble gjennomført ved å undersøke personer som oppfylte NINDS-AIREN-kriteriene for sannsynlig eller mulig vaskulær demens (VaD). NINDS-AIREN-kriteriene er utformet for å identifisere pasienter med demens som ser ut til å utelukkende ha vaskulært opphav og å ekskludere pasienter med Alzheimers sykdom. I den første studien var mortalitetsratene 2/198 (1,0 %) for donepezilhydroklorid 5 mg, 5/206 (2,4 %) for donepezilhydroklorid 10 mg og 7/199 (3,5 %) for placebo. I den andre studien var mortalitetsratene 4/208 (1,9 %) for donepezilhydroklorid 5 mg, 3/215 (1,4 %) for donepezilhydroklorid 10 mg og 1/193 (0,5 %) for placebo. I den tredje studien var mortalitetsratene 11/648 (1,7 %) for donepezilhydroklorid 5 mg og 0/326 (0 %) for placebo. Mortalitetsraten for de tre VaD-studiene kombinert i donepezilhydrokloridgruppen (1,7 %) var numerisk høyere enn i placebogruppen (1,1 %), men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. Majoriteten av dødsfall hos pasienter som tok enten donepezilhydroklorid eller placebo ser ut til å stamme fra forskjellige årsaker med vaskulær tilknytning, hvilket 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 i forhold til placebo.

I sammenslåtte studier av Alzheimers sykdom (n=4146) og når disse studiene av Alzheimers sykdom ble slått sammen med andre demensstudier, herunder studiene av vaskulær demens (totalt n=6888), var mortalitetsraten i placebogruppene numerisk høyere enn den i donepezilhydrokloridgruppene.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose-intoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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)

Donepezilhydroklorid og/eller dets metabolitter hemmer ikke metabolismen av teofyllin, warfarin, cimetidin eller digoksin hos mennesker. Metabolismen av donepezilhydroklorid påvirkes ikke av samtidig administrasjon av digoksin eller cimetidin. *In vitro*-studier har påvist at cytokrom P450-isoenzymene 3A4 og i mindre grad 2D6 inngår i metabolismen av donepezil. Interaksjonsstudier utført *in vitro* viser at ketokonazol og kinidin, hemmere av henholdsvis CYP3A4 og 2D6, hemmer metabolismen av donepezil. Disse og andre CYP3A4-hemmere som itraconazol og erytromycin samt CYP2D6-hemmere som fluoksetin kan hemme metabolismen av donepezil. I en studie av friske frivillige forsøkspersoner økte ketokonazol de gjennomsnittlige konsentrasjonene av donepezil med ca. 30 %. Enzymindusere som rifampicin, fenytoin, karbamazepin og alkohol kan redusere nivåene av donepezil. Siden graden av en hemmende eller induserende effekt er ukjent, bør slike legemiddelkombinasjoner brukes med forsiktighet. Donepezilhydroklorid kan potensielt interferere med legemidler med antikolinerg aktivitet. Det finnes også en mulighet for synergistisk aktivitet ved samtidig behandling som inkluderer legemidler som suksinylkolin, andre nevrologiske blokkere eller kolinerge agonister eller betablokkere som påvirker hjertets ledningssystem.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Det foreligger ingen tilgjengelige data på bruk av donepezil hos gravide kvinner.

Dyrestudier har ikke vist teratogen effekt men har vist peri-og postnatal toksisitet (se pkt. 5.3).

Risikoen for mennesker er ukjent.

Donepezil Accord må ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Amming:

Donepezil utskilles i melk hos rotter. Det er ukjent om donepezilhydroklorid utskilles i brystmelk hos mennesker og det er ikke utført studier hos ammende kvinner. Kvinner på donepezil skal derfor ikke amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

Demens kan føre til svekket kjøreytelse eller redusert evne til å bruke maskiner. I tillegg kan donepezil indusere fatigue, svimmelhet og muskelkramper, primært ved behandlingsstart eller doseøkning. Behandlende lege bør rutinemessig evaluere effekten av donepezil med hensyn til pasientenes evne til å fortsette å kjøre eller bruke kompliserte maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er diaré, muskelkramper, fatigue, kvalme, oppkast og insomni.

Bivirkninger som er rapportert som mer enn ett isolert tilfelle er oppført nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvens defineres som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Forkjølelse				
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Anoreksi				
Psykiatriske lidelser		Hallusinasjoner** Agitasjon** Aggressiv atferd** Unormale drømmer og mareritt**				Økt libido, hyperseksualitet
Nevrologiske sykdommer		Synkope* Svimmelhet Insomni	Anfall (kramper)*	Ekstrapyramidale symptomer	Malignt nevroleptika-syndrom	Pleurototonus (Pisa-syndrom)
Hjertesykdommer			Bradykardi	Sinoatrialt blokk Atrio-ventrikulær blokk		Polymorf ventrikel-takykardi inkludert torsade de pointes; Elektrokardiogram forlenget QT-intervall
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Kvalme	Oppkast Mageforstyrrelser	Gastrointestinal blødning Mage- og duodenalsår Økt spyttsekresjon			
Sykdommer i lever og galleveier				Leverdysfunksjon inkludert hepatitt***		
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Pruritus				

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelkramper			Rabdomyolyse ****	
Sykdommer i nyre og urinveier		Urininkontinens				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Hodepine	Fatigue Smerte				

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Frekvens ikke kjent
Undersøkelser			Liten økning av serumkonsentrasjonen av muskulært kreatinkinase			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Ulykker inkludert fall				

*Ved undersøkelse av pasienter for synkope og krampeanfallet bør muligheten for hjerteblokk eller lange sinuspauser overveies (se pkt. 4.4)

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

***I tilfeller med uforklarlig leverdysfunksjon bør seponering av Donepezil Accord overveies.

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

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

Estimert median dødelig dose av donepezilhydroklorid etter administrasjon av en enkel peroral dose hos mus og rotter er henholdsvis 45 og 32 mg/kg eller ca. 225 og 160 ganger den anbefalte maksimumsdosen for mennesker på 10 mg pr. døgn. Doserelaterte tegn på kolinerg stimulering ble observert hos dyr og inkluderte redusert spontan bevegelse, pronus posisjon ustødig gange, tåresekretasjon, kloniske anfall, respirasjonsdepresjon, spyttsekresjon, miose, facikulasjon og lavere kroppsoverflatetemperatur.

Overdosering med kolinesterasehemmere kan føre til kolinerg krise karakterisert av sterk kvalme, oppkast, spyttsekresjon, svetting, bradykardi, hypotensjon, respirasjonsdepresjon, kollaps og kramper. Økende muskelsvakhet er en mulighet og kan føre til dødsfall hvis respirasjonsmuskulaturen er involvert. Som i alle tilfeller med overdosering bør generelle støttetiltak anvendes. Tertiære antikolinergika som atropin kan brukes som antidot ved overdosering med Donepezil Accord. Intravenøst atropinsulfat

titrert til effekt anbefales: en startdose på 1,0 til 2,0 mg intravenøst (i.v.) med etterfølgende doser ut fra klinisk respons.

Atypiske responser i blodtrykk og hjerterytme er rapportert med andre kolinomimetika ved samtidig administrasjon med kvartære antikolinergika som glykopyrrolat. Det er ikke kjent hvorvidt donepezilhydroklorid og/eller dets metabolitter kan fjernes ved hjelp av dialyse (hemodialyse, peritonealdialyse 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 acetylkolinesterase, den dominerende kolinesterasen i hjernen. Donepezilhydroklorid *in vitro* er en over 1000 ganger mer potent hemmer av dette enzymet enn av butyrylkolinesterase, et enzym som primært finnes utenfor sentralnervesystemet.

Alzheimers demens

Hos pasienter med Alzheimers demens som deltar i kliniske studier ga administrasjon av daglige enkelt doser på 5 mg eller 10 mg av Donepezil Accord en steady state-hemming av acetylkolinesteraseaktivitet (målt i erytrocyttmembraner) på henholdsvis 63,6 % og 77,3 % ved måling etter dosen. Hemmingen av acetylkolinesterase (AChE) i røde blodceller av donepezilhydroklorid er påvist å korrelere med endringer i ADAS-cog, en sensitiv skala som måler utvalgte aspekter ved kognisjon. Donepezilhydroklorids potensiale til å endre forløpet til den underliggende nevropatologien er ikke undersøkt. Donepezil Accord kan derfor ikke anses å ha noen effekt på sykdomsprogresjonen.

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

I den 6 måneders kliniske studien ble det utført en analyse på slutten av donepezilbehandlingen ved hjelp av en kombinasjon av tre effektkriterier: ADAS-Cog (en målestokk for kognitiv ytelse), *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* (en målestokk for global funksjon) og *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale* (en målestokk på evne til samfunnsoppgaver, hjem, hobbyer og personlig pleie).

Pasienter som oppfylte kriteriene nedenfor ble ansett som behandlingsrespondere.

Respons = Forbedring av ADAS-Cog på 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
Gruppen med placebo	10 %	10 %

Gruppen med Donepezil Accord hydrokloridtabletter 5 mg	18 %*	18 %*
Gruppen med Donepezil Accord hydrokloridtabletter 10 mg	21 %*	22 %**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil produserte en doseavhengig statistisk signifikant økning i prosentandelen pasienter som ble bedømt til å være behandlingsrespondere.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Maksimal plasmanivåer nås ca. 3 til 4 timer etter peroral administrasjon. Plasmakonsentrasjoner og området under kurven øker proporsjonalt med dosen. Terminal disposisjonshalveringstid er ca. 70 timer og administrasjon av flere doser én gang daglig gir en gradvis tilnærming til steady-state. Omtrentlig steady state oppnås innen 3 uker etter behandlingsstart. Når steady state er oppnådd, varierer plasmakonsentrasjoner av donepezilhydroklorid og tilknyttet farmakodynamisk aktivitet lite i løpet av dagen.

Mat hadde ingen innvirkning på absorpsjonen av donepezilhydroklorid.

Distribusjon:

Donepezilhydroklorid er ca. 95 % bundet til humane plasmaproteiner. Plasmaproteinbindingen til den aktive metabolitten 6-O-desmetyldonepezil er ikke kjent. Distribusjon av donepezilhydroklorid i forskjellige typer kroppsvev er ikke definitivt undersøkt. I en massebalansestudie utført hos friske mannlige frivillige forsøkspersoner forble imidlertid ca. 28 % av merket substans ugjenfunnet 240 timer etter administrasjonen av en enkeltdose på 5 mg av ^{14}C -merket donepezilhydroklorid. Dette antyder at donepezilhydroklorid og/eller dets metabolitter kan bli værende i kroppen i mer enn 10 dager.

Biotransformasjon/Eliminasjon:

Donepezilhydroklorid utskilles både intakt i urin og metabolisert av cytokrom P450-systemet til flere metabolitter, hvorav ikke alle er identifisert. Etter administrasjon av en enkeltdose på 5 mg av ^{14}C -merket donepezilhydroklorid, var plasma, uttrykt som en prosentandel av den administrerte dosen, tilstede primært som intakt donepezilhydroklorid (30 %), 6-O-desmetyldonepezil (11 % – den eneste metabolitten som utviser aktivitet som ligner på donepezilhydroklorid), donepezil-cis-N-oksid (9 %), 5-O-desmetyldonepezil (7 %) og glukuronidkonjugatet av 5-O-desmetyldonepezil (3 %). Ca. 57 % av den totale administrerte radioaktiviteten ble gjenfunnet i urin (17 % som uendret donepezil) og 14,5 % i feces, hvilket tyder på biotransformasjon og urinutskillelse som primære eliminasjonsveier. Det finnes ingen holdepunkter som antyder enterohepatisk resirkulasjon av donepezilhydroklorid og/eller noen av dets metabolitter.

Plasmakonsentrasjoner av donepezil reduseres med en halveringstid på ca. 70 timer.

Kjønn, etnisitet og røykehistorikk har ingen klinisk signifikant påvirkning på plasmakonsentrasjonene av donepezilhydroklorid. Farmakokinetikken til donepezil er ikke formelt undersøkt hos friske eldre eller pasienter med Alzheimers eller vaskulær demens. Gjennomsnittlige plasmanivåer hos pasienter stemte imidlertid godt overens med de hos friske frivillige forsøkspersoner.

Pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon hadde økte steady state-konsentrasjoner av donepezil; gjennomsnittlig AUC med 48% og gjennomsnittlig $C_{\max}$ med 39 % (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Omfattende testing av forsøksdyr har vist at denne substansen forårsaker få effekter bortsett fra de tiltenkte farmakologiske effektene i samsvar med dens virkning som en kolinerg stimulator (se pkt.

4.9). Donepezil er ikke mutagent i cellemutasjonsanalyser hos bakterier og pattedyr. Enkelte klastogene effekter ble observert *in vitro* ved konsentrasjoner som var åpenbart toksiske for cellene og over 3000 ganger steady state-plasmakonsentrasjonene. Ingen klastogene eller andre genotoksiske effekter ble observert i mikronukleusmodellen hos mus *in vivo*. Langtids karsinogenitetsstudier gav ingen evidens for onkogen potensial hos verken rotte eller mus.

Donepezilhydroklorid hadde ingen effekt på fertilitet hos rotte og var ikke teratogen hos rotte eller kanin, men hadde en svak effekt på dødfødsler og tidlig overlevelse av avkom ved administrasjon til drektige rotter ved 50 ganger human dose (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Lavsubstituert hydroksypropylcellulose

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:

For 5 mg

Hypromellose (E464)

Titandioksid (E171)

Makrogol 400

Talkum (E553b)

For 10 mg

Hypromellose (E464)

Makrogol 400

Talkum (E553b)

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/Alu-blisterpakning og HDPE-boks med polypropylenlukk og forseglingspropp.

Pakningsstørrelse:

For HDPE-boks: 100 tabletter.

For PVC/Alu-blisterpakning: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 og 120 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 11-8284
10 mg: 11-8285

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.11.2011
Dato for siste fornyelse: 25.11.2014

10. OPPDATERINGSDATO

16.11.2023