

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Donepezil Krka 5 mg munsönderfallande tabletter
Donepezil Krka 10 mg munsönderfallande tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Donepezil Krka 5 mg:
Varje munsönderfallande tablett innehåller 5,22 mg donepezilhydrokloridmonohydrat motsvarande 5 mg donepezilhydroklorid motsvarande 4,56 mg donepezil.

Donepezil Krka 10 mg:
Varje munsönderfallande tablett innehåller 10,43 mg donepezilhydrokloridmonohydrat motsvarande 10 mg donepezilhydroklorid motsvarande 9,12 mg donepezil.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Hjälpämne med känd effekt:

	aspartam (E951)	Glukos (dextros)	sackaros
Donepezil Krka 5 mg	0,75 mg	0,30 mg	0,25 mg
Donepezil Krka 10 mg	1,50 mg	0,60 mg	0,50 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett

5 mg tabletter är vita runda munsönderfallande tabletter med fasade kanter, cirka 5,5 mm i diameter.
10 mg tabletter är vita runda munsönderfallande tabletter med fasade kanter, cirka 7 mm i diameter.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Donepezil Krka är indicerad för symtomatisk behandling av mild till medelsvår Alzheimers sjukdom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna/äldre

Behandlingen inleds med 5 mg/dag (dosering en gång dagligen). Dosen på 5 mg/dag bör bibehållas under minst en månad för att möjliggöra en bedömning av de tidigaste kliniska svaren och för att uppnå en steady-state-koncentration av donepezilhydroklorid. Efter en månads klinisk bedömning med doseringen 5 mg/dag kan dosen av Donepezil Krka ökas till 10 mg/dag (dosering en gång dagligen). Den maximala rekommenderade dagliga dosen är 10 mg. Doser överstigande 10 mg/dag har inte studerats i kliniska prövningar.

Behandling bör initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av Alzheimers sjukdom. Diagnos bör ställas enligt accepterade riktlinjer (t.ex. DSM IV, ICD 10). Behandling med donepezil bör endast påbörjas om det finns en vårdgivare som regelbundet kan kontrollera patientens läkemedelsintag. Underhållsbehandling kan fortgå så länge det finns terapeutisk nytta för patienten. Därför bör den kliniska nyttan av donepezil utvärderas regelbundet. När bevis för terapeutisk effekt inte längre finns bör man överväga att avbryta behandlingen. Individuellt svar på behandling med donepezil kan inte förutsägas.

Efter avslutad behandling ses en gradvis minskning av de gynnsamma effekterna av donepezil.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Liknande doseringsschema kan följas för patienter med nedsatt njurfunktion eftersom clearance för donepezilhydroklorid inte påverkas av detta tillstånd.

Eftersom exponeringen kan öka vid milt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2) bör dosupptrappning ske med hänsyn till individuell tolerabilitet. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Donepezil Krka rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar under 18 år.

Administreringssätt

Donepezil Krka bör tas peroralt på kvällen strax före sänggåendet.

Vid sömnstörningar såsom ovanliga drömmar, mardrömmar eller insomni (se avsnitt 4.8) kan intag av Donepezil Krka på morgonen övervägas.

Tabletten ska placeras på tungan och tillåtas att smälta innan man sväljer, med eller utan vatten enligt patientens önskemål.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot piperidinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med donepezil hos patienter med svår Alzheimers sjukdom, andra demenssjukdomar eller andra typer av minnesstörningar (t.ex. åldersrelaterad, avtagande kognitiv funktion) har inte studerats.

Anestesi

Donepezil, i egenskap av kolinesterashämmare, ökar sannolikt muskelrelaxation av succinylkolintyp under anestesi.

Kardiovaskulära tillstånd

På grund av sin farmakologiska effekt, kan kolinesterashämmare ha en vagoton effekt på hjärtfrekvensen (t.ex. bradykardi). Denna risk bör särskilt beaktas för patienter med ”sick sinus syndrom” eller andra supraventrikulära kardiella ledningsproblem, såsom sinoatriellt eller atrioventrikulärt block.

Rapporter om synkope och kramper har förekommit. Vid utredning av dessa patienter bör risken för hjärtblock eller långa sinusuppehåll övervägas.

Det har förekommit rapporter efter godkännandet för försäljning om förlängning av QTc-intervallet och Torsade de pointes (se avsnitt 4.5 och 4.8). Försiktighet rekommenderas hos patienter med QTc-förlängning i anamnesen eller i familjen, hos patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet eller hos patienter med relevant befintlig eller tidigare hjärtsjukdom (t.ex. okompenserad hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, bradyarytmier) eller elektrolytstörningar (hypokalemi, hypomagnesemi). Klinisk övervakning (EKG) kan behövas.

Gastrointestinala tillstånd

Patienter med ökad risk för att utveckla ulcus, t.ex. de som har ulcussjukdom i anamnesen eller som samtidigt behandlas med icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), ska övervakas med avseende på symtom. De kliniska studierna med donepezil visade dock inte på någon ökad incidens av vare sig peptisk ulcussjukdom eller gastrointestinal blödning jämfört med placebo.

Urogenitalt

Även om det inte observerats i kliniska prövningar med donepezil, kan kolinomimetika orsaka blåstömningshinder.

Neurologiska tillstånd

Kramper: Kolinomimetika tros ha viss potential att orsaka generaliserade konvulsioner.

Krampaktivitet kan dock även vara ett uttryck för Alzheimers sjukdom.

Kolinomimetika kan förvärra eller inducera extrapyramidala symtom.

Neuroleptiskt Malignt Syndrom (NMS)

NMS, ett potentiellt livshotande tillstånd som karakteriseras av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, medvetanderubbning och förhöjda nivåer av kreatinfosfokinase i serum, har rapporterats förekomma i mycket sällsynta fall i samband med donepezilbehandling, särskilt hos patienter som samtidigt använder antipsykotika. Ytterligare tecken kan inkludera myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Om en patient utvecklar tecken eller symptom som tyder på NMS, eller får oförklarligt hög feber utan andra kliniska tecken på NMS, så ska behandlingen med Donepezil avbrytas.

Pulmonella tillstånd

På grund av deras kolinomimetiska effekter, ska kolinesterashämmare förskrivas med försiktighet till patienter som har astma eller obstruktiv lungsjukdom i anamnesen.

Samtidig behandling med Donepezil Krka och andra acetylkolinesterashämmare, agonister eller antagonister till det kolinerga systemet, bör undvikas.

Svårt nedsatt leverfunktion

Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Mortalitet i kliniska prövningar av vaskulär demens

Tre kliniska prövningar med 6 månaders varaktighet utfördes för att studera individer som uppfyller NINDS-AIREN kriterierna för sannolik eller möjlig vaskulär demens (VaD). NINDS-AIREN kriterierna är skapade för att identifiera patienter vars demens förefaller att enbart bero på vaskulära orsaker och att utesluta patienter med Alzheimers sjukdom.

I den första studien var mortalitetsgraden 2/198 (1,0%) för donepezilhydroklorid 5 mg, 5/206 (2,4%) för donepezilhydroklorid 10 mg och 7/199 (3,5%) för placebo.

I den andra studien var mortalitetsgraden 4/208 (1,9%) för donepezilhydroklorid 5 mg, 3/215 (1,4%) för donepezilhydroklorid 10 mg och 1/193 (0,5%) för placebo.

I den tredje studien var mortalitetsgraden 11/648 (1,7%) för donepezilhydroklorid 5 mg och 0/326 (0%) för placebo.

Mortalitetsgraden för de tre VaD-studierna kombinerade i donepezilhydroklorid-gruppen (1,7%) var numeriskt högre än i placebogruppen (1,1%). Denna skillnad var dock inte statistiskt signifikant. Majoriteten av dödsfallen hos patienter som antingen behandlades med donepezilhydroklorid eller placebo förefaller vara resultatet av olika vaskulärrelaterade orsaker, vilket kan förväntas i denna äldre population med underliggande vaskulär sjukdom. En analys av samtliga allvarliga icke-dödliga och dödliga vaskulära händelser visade ingen skillnad i förekomst i donepezilhydroklorid-gruppen jämfört med placebo.

I poolade studier med Alzheimers sjukdom (n = 4 146), och när dessa studier av Alzheimers sjukdom slogs samman med andra demensstudier inklusive studierna med vaskulär demens (totalt n = 6 888),

översteg mortalitetsgraden i placebogrupporna numeriskt mortalitetsgraden i donepezilhydroklorid-grupporna.

Donepezil Krka innehåller:

Aspartam (E951)

Aspartam är en källa till fenylalanin. Det kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri (PKU).

Glukos (dextros)

Patienter med sällsynt glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel:

Sackaros

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras – isomaltas insufficiens.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Donepezilhydroklorid och/eller någon av dess metaboliter hämmar inte metabolismen av teofyllin, warfarin, cimetidin eller digoxin hos människa. Metabolismen av donepezilhydroklorid påverkas inte av samtidig administrering av digoxin eller cimetidin. *In vitro* studier har visat att cytokrom P450 isoenzymerna 3A4 och till mindre del 2D6 har betydelse för metabolismen av donepezil.

Interaktionsstudier *in vitro* visar att ketokonazol och kinidin, hämmare av CYP3A4 respektive 2D6, hämmar metabolismen av donepezil. Därför kan dessa båda och andra hämmare av CYP3A4, såsom itraconazol och erytromycin samt hämmare av CYP2D6, till exempel fluoxetin, hämma metabolismen av donepezil. I en studie på friska frivilliga ökade ketokonazol medelkoncentrationen av donepezil med cirka 30 %. Substanser med enzyminducerande effekt, till exempel rifampicin, fenytoin, karbamazepin och alkohol kan reducera nivåerna av donepezil. Då betydelsen av en hämmande eller inducerande effekt inte är känd, bör sådana kombinationer användas med försiktighet.

Donepezilhydroklorid har potential att interferera med läkemedel som har antikolinerg aktivitet. Det finns också potential för synergistisk aktivitet vid samtidig behandling med läkemedel såsom succinylkolin, andra neuromuskulära hämmande medel, kolinerga agonister eller betablockerare som har effekt på hjärtats retledningssystem.

Fall av förlängning av QTc-intervallet och Torsade de pointes har rapporterats för donepezil.

Försiktighet bör iakttas när donepezil används i kombination med andra läkemedel som är kända för att förlänga QTc-intervallet. Klinisk övervakning (EKG) kan behövas. Några exempel på detta är följande:

- Antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin)
- Antiarytmika klass III (t.ex. amiodaron, sotalol)
- Vissa antidepressiva (t.ex. citalopram, escitalopram, amitriptylin)
- Andra antipsykotika (t.ex. fenotiazinderivat, sertindol, pimoqid, ziprasidon)
- Vissa antibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, levofloxacin, moxifloxacin)

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med donepezil saknas.

Djurstudier har inte visat på teratogen effekt men har påvisat peri- och postnatal toxicitet (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Donepezil Krka skall användas vid graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Donepezil utsöndras i mjölk hos råttor. Det är inte känt om donepezilhydroklorid utsöndras i human bröstmjölks och det finns inga studier på ammande kvinnor. Därför bör kvinnor som behandlas med donepezil inte amma.

Fertilitet

I djurstudier har inga effekter på fertiliteten observerats (se avsnitt 5.3), men det saknas adekvata data avseende effekter på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Donepezil har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Demens kan orsaka en försämrad förmåga att köra bil eller använda maskiner. Dessutom kan donepezil inducera trötthet, yrsel och muskelkramper särskilt i början av behandling eller vid doshöjning. Hos patienter som behandlas med donepezil bör förmågan att köra bil eller använda komplicerade maskiner rutinmässigt utvärderas av behandlande läkare.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är diarré, muskelkramper, trötthet, illamående, kräkningar och insomni. Biverkningar där fler än enstaka fall har rapporterats anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvensen definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer		Förkylning				
Metabolism och nutrition		Anorexi				
Psykiska störningar		Hallucinationer** Agitation** Aggressivitet** Onormala drömmar och mardrömmar**				Ökad libido, hypersexualitet
Centrala och perifera nervsystemet		Synkope* Yrsel Insomni	Kramper*	Extrapyramidala symtom	Neuroleptiskt malignt syndrom	Pleurotonus (Pisasyndrom)
Hjärtat			Bradykardi	Sinoatriellt block Atrioventrikulärt block		Polymorf ventrikulär takykardi inklusive Torsade de pointes, förlängt QT-intervall på EKG
Magtarmkanalen	Diarré Illamående	Kräkningar Magtarmbesvär	Gastrointestinala blödningar Ventrikel- och duodenalsår Överproduktion av saliv			
Lever och gallvägar				Leverpåverkan inklusive hepatit***		

Hud och subkutan vävnad		Utslag Pruritus				
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelkramper			Rabdomyolys****	
Njurar och urinvägar		Urininkontinens				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Huvudvärk	Trötthet Smärta				
Undersökningar			Liten ökning av serumkoncentrationen av muskulärt kreatinkinas			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Olyckor inklusive fall				

- * Vid utredning av patienter med synkope och krampanfall bör risken för hjärtblock eller långa sinusuppehåll övervägas (se avsnitt 4.4).
- ** I de fall där hallucinationer, onormala drömmar, mardrömmar, agitation och aggressivitet har rapporterats har symtomen upphört efter dosreduktion eller efter utsatt behandling.
- *** Vid fall av oförklarlig leverpåverkan bör utsättning av donepezil övervägas.
- **** Rabdomyolys har rapporterats inträffa oberoende av malignt neuroleptikasyndrom och med ett tidsmässigt nära samband till start av behandling med eller doshöjning av donepezil.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Den beräknade letala mediandosen för donepezilhydroklorid vid en enstaka peroral dos till möss och råttor är 45 respektive 32 mg/kg, eller cirka 225 respektive 160 gånger den maximala rekommenderade humana dosen på 10 mg per dag. Dosrelaterade tecken på kolinerg stimulering observerades hos djur och inkluderade minskade spontana rörelser, framstupa läge, stapplande gång, tårflöde, kloniska konvulsioner, andningsdepression, salivering, mios, fascikulation och minskad temperatur på kroppsytan.

Överdoser med kolinesterashämmare kan leda till kolinerg kris som karakteriseras av kraftigt illamående, kräkningar, salivering, svettningar, bradykardi, hypotension, andningsdepression, kollaps och konvulsioner. Ökande muskelsvaghet är en risk och kan leda till döden om andningsmuskulaturen är involverad.

Hantering

Liksom vid alla fall av överdosering, skall allmänna understödjande åtgärder ska vidtas. Tertiära antikolinergika såsom atropin, kan användas som antidot vid överdosering av Donepezil Krka. Intravenöst atropinsulfat som titreras till effekt rekommenderas: en initial dos på 1,0 till 2,0 mg intravenöst (i.v.) med efterföljande doser baserade på det kliniska svaret. Atypiska reaktioner i

blodtryck och hjärtfrekvens har rapporterats med andra kolinomimetika när de administrerats tillsammans med kvartära antikolinergika, till exempel glykopyrrolat. Det är inte känt om donepezilhydroklorid och/eller dess metaboliter kan avlägsnas genom dialys (hemodialys, peritonealdialys eller hemofiltration).

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid demenssjukdomar, kolinesterashämmare
ATC-kod: N06DA02

Verkningsmekanism

Donepezilhydroklorid är en specifik och reversibel hämmare av acetylkolinesteras, det dominerande kolinesteraset i hjärnan. Donepezilhydroklorid är *in vitro* en över 1 000 gånger mer potent hämmare av detta enzym än av butyrylkolinesteras, ett enzym som huvudsakligen förekommer utanför det centrala nervsystemet.

Klinisk effekt och säkerhet

Alzheimers sjukdom:

Hos patienter med Alzheimers sjukdom som deltog i kliniska prövningar, gav administrering av 5 mg eller 10 mg donepezil en gång dagligen en hämning vid steady-state av acetylkolinesterasaktivitet (mätt i erytrocytmembran) på 63,6% respektive 77,3 %, uppmätt efter administrering. Hämningen av acetylkolinesteras (AChE) i röda blodkroppar av donepezilhydroklorid har visat god överensstämmelse med förändringar i ADAS-cog, en känslig skattningsskala för utvalda aspekter av kognitiv funktion. Potentialen för donepezilhydroklorid att ändra underliggande neuropatologi har inte studerats. Därför kan donepezil inte anses ha någon effekt på sjukdomsförloppet.

Effekten av behandling av Alzheimers sjukdom med donepezil har studerats i fyra placebokontrollerade studier, två stycken 6-månadersstudier och två ettårsstudier.

I 6-månadersstudierna gjordes en analys efter avslutad behandling med donepezil där en kombination av tre effektparametrar användes: ADAS-cog (skattningsskala av kognitiv funktion), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (en skattningsskala av den globala funktionen) samt Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale – CIBIC+ (en skattningsskala för att mäta förmågan att klara samhällsuppgifter, hemmet, fritidssysslor och personlig skötsel).

Patienter som uppfyllde kriterierna nedan ansågs svara på behandlingen.

Svar = Förbättring av ADAS-cog med minst 4 poäng
 Ingen försämring av CIBIC +
 Ingen försämring av Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

	% svar	
	ITT-population (intention to treat) n = 365	Evaluerbar population n = 352
Placebogrupp	10 %	10 %
Donepezil HCl 5 mg-grupp	18 %*	18 %*
Donepezil HCl 10 mg-grupp	21 %*	22 %**

* p <0,05; ** p <0,01

Donepezil gav en dosberoende statistiskt signifikant ökning av procenten patienter som bedömdes svara på behandlingen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 3 till 4 timmar efter oral dos. Plasmakoncentrationerna och arean under kurvan (AUC-värdet) stiger i proportion till dosen. Den terminala halveringstiden för eliminering är cirka 70 timmar, vilket innebär att administrering av upprepade dagliga doser resulterar i ett gradvis närmande till steady-state. Ungefärligt steady-state uppnås inom 3 veckor efter påbörjad behandling. När steady-state väl uppnåtts uppvisar plasmakoncentrationerna av donepezilhydroklorid och den relaterade farmakodynamiska aktiviteten liten variabilitet under dagens lopp.

Födointag påverkas inte absorptionen av donepezilhydroklorid.

Distribution

Donepezilhydroklorid är till cirka 95 % bundet till humana plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen för den aktiva metaboliten 6-O-desmetyldonepezil-hydroklorid är inte känd. Distributionen av donepezilhydroklorid i olika kroppsvävnader har inte undersökts slutgiltigt. Likväl, i en massbalansstudie som genomfördes med manliga, friska, frivilliga, som intagit en engångsdos av 5 mg ¹⁴C-märkt donepezilhydroklorid hade efter 240 timmar ca 28 % av märkningen fortfarande ej återfunnits. Detta tyder på att donepezilhydroklorid och/eller dess metaboliter kan stanna kvar i kroppen under mer än 10 dagar.

Metabolism/Eliminering

Donepezilhydroklorid både utsöndras oförändrat i urinen och metaboliseras av cytokrom P450-systemet till ett flertal metaboliter, av vilka alla ännu inte identifierats. Efter administrering av en engångsdos på 5 mg av ¹⁴C-märkt donepezilhydroklorid, förekom radioaktivitet i plasma, här uttryckt som procent av administrerad dos, primärt som oförändrad donepezilhydroklorid (30%), 6-O-desmetyldonepezil-hydroklorid (11% - den enda metaboliten som uppvisar liknande aktivitet som donepezilhydroklorid), donepezilhydroklorid-cis-N-oxid (9%), 5-O-desmetyldonepezil-hydroklorid (7%) och glukuronidkonjugat av 5-O-desmetyldonepezil-hydroklorid (3%). Cirka 57% av den totala administrerade radioaktiviteten återfanns i urinen (17% som oförändrat donepezilhydroklorid) och 14,5% återfanns i feces, vilket tyder på att biotransformering och urinutsöndring är de primära elimineringsvägarna. Det finns inga tecken som tyder på enterohepatisk recirkulation av donepezilhydroklorid och/eller någon av dess metaboliter.

Plasmakoncentrationerna av donepezil sjunker med en halveringstid på cirka 70 timmar.

Andra särskilda populationer

Kön, ras och rökningssanamnes har ingen kliniskt signifikant påverkan på plasmakoncentrationerna av donepezilhydroklorid. Farmakokinetiken för donepezil har inte formellt studerats hos friska äldre eller hos Alzheimerpatienter eller patienter med vaskulär demens. Dock har plasmanivåns medelvärde hos patienter visat sig nästan helt överensstämma med den för unga friska frivilliga.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion hade ökade steady-state-koncentrationer av donepezil: arean under kurvan (AUC-värdet) ökade i genomsnitt med 48 % och den maximala plasmakoncentrationen med 39 % (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Omfattande tester med försöksdjur har visat att substansen orsakar få effekter utöver de avsedda farmakologiska effekter som följer av dess verkan som kolinerg stimulerare (se avsnitt 4.9). Donepezil är inte mutagen i bakterie- och däggdjursceller vid mutationstest. Vissa klastogena effekter observerades *in vitro* vid direkt toxiska koncentrationer för cellerna och mer än 3 000 gånger plasmakoncentrationen vid steady-state. Inga klastogena eller andra genotoxiska effekter har observerats i musmikrokärnemodellen *in vivo*. Inga belägg för tumörframkallande potential kunde ses i långtidsstudier avseende karcinogenicitet hos vare sig råttor eller möss.

Donepezilhydroklorid hade ingen effekt på fertiliteten hos råtta och var inte teratogent hos råtta eller kanin, men hade viss effekt på dödföddheten och tidig överlevnad hos ungarna, när det gavs till dräktiga råttor i doser 50 gånger större än humandosen (se avsnitt 4.6).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa
Låg-substituerat hydroxipropylcellulosa
Banansmacksättare (maltodextrin, glukos, sackaros och akaciagummi)
Aspartam (E951)
Kalciumsilikat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Detta läkemedel kräver ingen speciell förvaringstemperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (OPA/Alu/PVC – film och öppningsbar PET/Alu-folie) med 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 munsönderfallande tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 43576
10 mg: 43577

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-02-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2017-06-02

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-05

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se