

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Donepezil Orion 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Donepezil Orion 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg donepetsiilihydrokloridia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 83,5 mg laktoosia (monohydraattina).

10 mg tabletti: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg donepetsiilihydrokloridia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 167 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg: valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”ML 89”. Vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä. Halkaisija on 7 mm.

10 mg: keltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”ML 88”. Vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä. Halkaisija on 9 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Donepezil Orion on tarkoitettu lievän ja keskivaikean Alzheimerin tautiin liittyvän dementian oireenmukaiseen hoitoon.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset/iäkkäät*

Hoito aloitetaan 5 mg:n vuorokausiannoksella (kerran vuorokaudessa). Hoitoa 5 mg:n vuorokausiannoksella on jatkettava vähintään yhden kuukauden ajan, ennen kuin kliininen hoitovaste on arvioitavissa ja donepetsiilihydrokloridipitoisuuden vakaa tila on saavutettu. Kun hoitoa on jatkettu yhden kuukauden ajan 5 mg:n vuorokausiannoksella, Donepezil Orion -annoksen voi kliinisen arvioinnin perusteella suurentaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa. Suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 10 mg. Kliinisiä tutkimuksia tätä suuremmilla vuorokausiannoksilla ei ole tehty.

Lääkärillä, joka aloittaa hoidon ja valvoo sitä, on oltava kokemusta Alzheimerin tautiin liittyvän dementian diagnosoinnista ja hoidosta. Diagnoosi on tehtävä yleisesti hyväksytyjen tautiluokitusten (kuten DSM IV, ICD-10) mukaan. Donepetsiilihoidon saa aloittaa vain potilaalle, jolla on huoltaja/hoitaja, joka valvoo säännöllisesti potilaan lääkkeenottoa. Ylläpitohoitoa voidaan jatkaa niin

kauan kuin siitä on potilaalle hoidollista hyötyä. Siksi donepetsiilin kliininen hyöty on uudelleenarvioitava säännöllisesti. Hoidon lopettamista on harkittava, kun näyttöä hoidon vaikutuksesta ei enää ole. Yksilöllinen vaste donepetsiilille ei ole ennustettavissa.

Jos donepetsiilihoito lopetetaan, myönteiset hoitovaikutukset häviävät asteittain.

#### *Heikentynyt munuaisten ja maksan toiminta*

Edellä mainittu annostusohjelma sopii myös potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, koska tällä tilalla ei ole vaikutusta donepetsiilihydrokloridin puhdistumaan.

Koska altistuminen donepetsiilihydrokloridille saattaa olla suurentunut potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (ks. kohta 5.2), annosta on suurennettava yksilöllisen sietokyvyn mukaisesti. Saatavilla ei ole tietoa potilaista, joilla maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt.

#### *Pediatriiset potilaat*

Donepetsiilillä ei ole relevanttia käyttöä pediatriisille potilaille.

#### Antotapa

Donepezil Orion otetaan suun kautta iltaisin juuri ennen nukkumaanmenoa.

Jos potilaalle ilmenee unihäiriöitä, mukaan lukien poikkeavia unia, painajaisia tai unettomuutta (ks. kohta 4.8), Donepezil Orion -valmisteen ottamista aamuisin voidaan harkita.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, piperidiiniyhdistyksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Donepetsiilin käyttöä vaikeassa Alzheimerin tautiin liittyvässä dementiaassa, muuntyyppisessä dementiaassa tai muuntyyppisessä muistin heikkenemisessä (esim. ikään liittyvässä kognitiivisen toiminnan heikkenemisessä), ei ole tutkittu.

#### Anestesia

Koliiniesteraasin estäjänä donepetsiilihydrokloridi todennäköisesti voimistaa suksinyylikoliini-tyypistä lihasrelaksaatiota anestesian aikana.

#### Sydän- ja verisuonisairaudet

Farmakologisen vaikutuksensa vuoksi koliiniesteraasin estäjillä voi olla vagotoninen vaikutus sydämen syketiheyteen (esim. sydämen harvallyöntisyys). Tämä vaikutuksen riski voi olla erityisen merkittävä potilaille, joilla on ns. sairas sinus -oireyhtymä tai jokin muu supraventrikulaarinen sydämen johtumishäiriö, kuten sinus-eteiskatkos tai eteis-kammiokatkos.

Pyörtymisiä ja kouristuskohtauksia on ilmoitettu. Tällaisia potilaita tutkittaessa on huomioitava sydänkatkoksen tai pitkien sinustaukojen mahdollisuus.

Markkinoille tulon jälkeen on saatu ilmoituksia QTc-ajan pitenemisestä ja kääntyvien kärkien takykardiasta (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on tai joiden suvussa on esiintynyt QTc-ajan pitenemistä, potilailla, joita on hoidettu QTc-aikaan vaikuttavilla lääkkeillä tai potilailla, joilla on aiempi sydänsairaus (esim. kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti, bradyarytmia) tai elektrolyyttihäiriöitä (hypokalemia, hypomagnesemia). Kliininen seuranta (EKG) saattaa olla tarpeen.

#### Maha-suolikanavan sairaudet

Potilaita, joilla on suurentunut ulkusriski (esim. potilaat, joilla on ollut ulkustauti tai jotka saavat

samanaikaisesti tulehduskipulääkkeitä [eli NSAIDeja]), on seurattava oireiden varalta. Kliinisissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ole osoitettu, että donepetsiili suurentaisi maha- tai pohjukaissuolihaavaumien tai maha-suolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuutta lumelääkkeeseen verrattuna.

#### Sukupuolielimet ja virtsatiet

Kolinomimeetit saattavat vaikeuttaa virtsarakon tyhjentymistä, vaikka sitä ei olekaan havaittu donepetsiilillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

#### Neurologiset tilat

Kouristuskohtaukset: Kolinomimeettien oletetaan voivan aiheuttaa yleistyneitä kouristuskohtauksia. Kohtausaktiivisuus saattaa kuitenkin olla myös yksi Alzheimerin taudin ilmenemismuoto.

Kolinomimeetit saattavat pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita.

#### Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (MNS)

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä on hengenvaarallinen tila, jolle on tunnusomaista kuumeilu, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston epävakaisuus, tajunnantason muutokset ja kohonnut seerumin kreatiiniinipitoisuus. Lisäoireina saattaa esiintyä myoglobiuriaa (rabdomyolyyysi) ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. MNS:n on raportoitu esiintyvän hyvin harvinaisena donepetsiilin käytön yhteydessä, erityisesti potilailla, jotka käyttävät samaan aikaan psykoosilääkkeitä. Jos potilaalle kehittyy MNS:aan liittyviä oireita tai selittämätön korkea kuume ilman kliinisesti osoitettua MNS:aa, lääkitys pitää lopettaa.

#### Keuhkosairaudet

Kolinomimeettisten vaikutustensa vuoksi kolinieстераasin estäjiä on määrättävä harkiten potilaille, joiden anamneesissa on astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Donepetsiilin antoa samanaikaisesti muiden asetyylikolinieстераasin estäjien ja kolinerģisen järjestelmän agonistien tai antagonistien kanssa on vältettävä.

#### Vaikeasti heikentynyt maksan toiminta

Saatavilla ei ole tietoa potilaista, joilla maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt.

#### Kuolleisuus vaskulaarista dementiaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa

Kolmessa 6 kuukauden kliinisessä tutkimuksessa on tutkittu henkilöitä, jotka täyttävät todennäköisen tai mahdollisen vaskulaarisen dementian (VaD) NINDS-AIREN-kriteerit. NINDS-AIREN-kriteereillä pyritään tunnistamaan ne potilaat, joilla dementia näyttäisi johtuvan yksinomaan verisuoniperäisistä syistä ja poissulkemaan Alzheimerin tautipotilaat. Ensimmäisessä tutkimuksessa kuolleisuus oli 2/198 (1,0 %) ryhmässä, joka sai 5 mg donepetsiilihydrokloridia, 5/206 (2,4 %) ryhmässä, joka sai 10 mg donepetsiilihydrokloridia, ja 7/199 (3,5 %) ryhmässä, joka sai lumelääkettä. Toisessa tutkimuksessa kuolleisuus oli 4/208 (1,9 %) ryhmässä, joka sai 5 mg donepetsiilihydrokloridia, 3/215 (1,4 %) ryhmässä, joka sai 10 mg donepetsiilihydrokloridia, ja 1/193 (0,5 %) ryhmässä, joka sai lumelääkettä. Kolmannessa tutkimuksessa kuolleisuus oli 11/648 (1,7 %) ryhmässä, joka sai 5 mg donepetsiilihydrokloridia, ja 0/326 (0 %) ryhmässä, joka sai lumelääkettä. Näiden kolmen VaD-tutkimuksen yhteen laskettu kuolleisuus oli donepetsiilihydrokloridiryhmässä (1,7 %) lukumääräisesti suurempaa kuin lumelääkeryhmässä (1,1 %). Ero kuolleisuudessa ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä. Suuri osa kuolemista potilailla, jotka käyttivät joko donepetsiilihydrokloridia tai lumelääkettä, näyttäisi johtuneen erilaisista verisuonin liittyvistä syistä, joita voidaan odottaa tällaisilla ikääntyneillä tutkittavilla, joilla on jokin verisuoniperäinen perussairaus. Analyysissa, joka koski kaikkien vakavien ei-kuolemaan johtaneiden ja kuolemaan johtaneiden verisuonitapahtumien määrää, donepetsiilihydrokloridiryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroa.

Kuolleisuus oli lumelääkeryhmissä lukumääräisesti suurempaa kuin donepetsiilihydrokloridiryhmissä Alzheimerin tauti -tutkimusten (n = 4 146) yhdistetyissä tuloksissa sekä näiden ja muiden dementiaa (myös vaskulaarista dementiaa) koskeneiden tutkimusten (yhteensä n = 6 888) yhdistetyissä tuloksissa.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Donepetsiilin käytön yhteydessä on ilmoitettu tapauksia QTc-ajan pitenemisestä ja kääntyvien kärkien takykardiasta. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä donepetsiiliä yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa. Kliininen seuranta (EKG) voi olla tarpeen. Esimerkkejä lääkevalmisteista:

- luokan IA rytmihäiriölääkkeet (kuten kinidiini)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (kuten amiodaroni, sotaloli)
- tietyt masennuslääkkeet (kuten sitalopraami, essitalopraami, amitriptyliini)
- muut psykoosilääkkeet (kuten fenotiatsiinijohdannaiset, sertindoli, pimotsidi, tsiprasidoni)
- tietyt antibiootit (kuten klaritromysiini, erytromysiini, levofloksasiini, moksifloksasiini).

Donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit eivät estä teofylliinin, varfariinin, simetidiinin tai digoksiinin metaboliaa ihmisissä. Samanaikainen digoksiinin tai simetidiinin anto ei vaikuta donepetsiilihydrokloridin metaboliaan. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että sytokromi P450 -isoentsyymit 3A4 ja vähäisemmässä määrin 2D6 osallistuvat donepetsiilin metaboliaan. *In vitro* -tutkimukset lääkeaineiden yhteisvaikutuksista osoittavat, että ketokonatsoli (CYP3A4:n estäjä) ja kinidiini (CYP2D6:n estäjä) estävät donepetsiilin metaboliaa. Siksi nämä ja muut CYP3A4:n estäjät, kuten itrakonatsoli ja erytromysiini, sekä CYP2D6:n estäjät, kuten fluoksetiini, voivat estää donepetsiilin metaboliaa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa ketokonatsoli suurensi keskimääräistä donepetsiilipitoisuutta veressä noin 30 prosenttia. Entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini ja alkoholi, voivat pienentää donepetsiilipitoisuutta. Koska estävän tai indusoivan vaikutuksen suuruusluokkaa ei tiedetä, tällaisten lääkeyhdistelmien käytössä on noudatettava varovaisuutta. Donepetsiilihydrokloridi saattaa vaikuttaa antikolinergistä aktiivisuutta omaaviin lääkkeisiin. Samanaikainen hoito sellaisten lääkeaineiden kuin suksinyylikoliinin, muiden hermo-lihasliitosta salpaavien aineiden, kolinergisten agonistien tai sydämen johtumiseen vaikuttavien beetasalpaajien kanssa saattaa vaikuttaa synergistisesti.

#### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Donepetsiilin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa.

Eläinkokeissa ei ole osoitettu teratogeenistä vaikutusta, sen sijaan niissä on osoitettu peri- ja postnataalista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Donepetsiiliä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

##### Imetys

Donepetsiili erittyy rotan rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö donepetsiilihydrokloridi ihmisen rintamaitoon, eikä imettäville naisille ole tehty tutkimuksia. Sen vuoksi donepetsiiliä käyttävien naisten ei pidä imettää.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Donepetsiilillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Dementia saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Donepetsiili voi myös aiheuttaa väsymystä, heitehuimausta ja lihaskrampeja, pääasiassa lääkitystä aloitettaessa tai annosta suurennettaessa. Hoitavan lääkärin on rutiininomaisesti arvioitava donepetsiiliä käyttävien potilaiden kyky jatkaa autolla ajoa tai monimutkaisten laitteiden käyttöä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittatapahtumat ovat ripuli, lihaskrampit, väsymys, pahoinvointi, oksentelu ja unettomuus.

Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu yksittäistapauksia enemmän, on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmäluokittain ja esiintymistiheyksittäin.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen (≥ 1/10)</b>	<b>Yleinen (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinainen (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinainen (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Hyvin harvinainen (&lt; 1/10 000)</b>	<b>Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)</b>
Infektiot		Nuhakuume				
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus				
Psyykkiset häiriöt		Aistiharhat** Agitaatio** Aggressiivinen käytös** Epänormaalit unet ja painajaiset**				Voimistunut libido Hyperseksuaalisuus
Hermosto		Pyörtyminen* Heitehuimaus Unettomuus	Kouristuskoh- taus*	Ekstrapyrami- daalioireet	Pahanlaatui- nen neurolepti- oireyhtymä	Pleurotonus (Pisa- oireyhtymä)
Sydän			Sydämen harvalyönti- syys	Sinus- eteiskatkos Eteis- kammiokatko s		Polymorfinen kammiotaky- kardia, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia Pidentynyt QT-aika EKG:ssä
Ruoansulatus- elimistö	Ripuli Pahoinvointi	Oksentelu Vatsavaivat	Maha- suolikanavan verenvuoto Maha- ja pohjukaissuol ihaavat Syljen liikaeritys			
Maksa ja sappi				Maksan toimintahäiriö		

				, myös maksatulehdus***		
Iho ja ihonalainen kudosis		Ihottuma Kutina				
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Lihaskrampit			Rabdomyolyysi****	
Munuaiset ja virtsatieis		Virtsanpidätyskyvyttömyys				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Päänsärky	Väsymys Kipu				
Tutkimukset			Lihasperäisen kreatiini-kinäa -sipitoisuuden lievä suureneminen seerumissa			
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiois		Onnettomuudet, myös kaatumiset				

\* Tutkittaessa potilasta pyörtymisen tai kouristuskohtauksen vuoksi on huomioitava sydänkatkoksen tai pitkien sinustaukojen mahdollisuus (ks. kohta 4.4).

\*\* Ilmoitetut aistiharhat, epänormaalit unet, painajaiset, agitaatio ja aggressiivinen käytös ovat hävinneet, kun annosta on pienennetty tai hoito lopetettu.

\*\*\* Jos potilaalla on selittämätön maksan toimintahäiriö, donepetsiilin käytön lopettamista on harkittava.

\*\*\*\* Rabdomyolyysia on ilmoitettu esiintyvän riippumatta neuroleptioireyhtymästä ja ajallisesti lähellä donepetsiilihoidon aloittamista tai annoksen suurentamista.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhoillon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Donepetsiilihydrokloridin kuolemaan johtava kerta-annos (mediaani) suun kautta on hiirillä arviolta 45 mg/kg ja rotilla 32 mg/kg eli noin 225 ja 160 kertaa suurempi annos kuin ihmiselle suositeltu

10 mg:n enimmäisvuorokausiannos. Eläimissä havaittiin annokseen liittyviä kolinergisen stimulaation oireita, kuten spontaanin liikkumisen vähenemistä, makailua, horjuvaa kävelyä, kyynelvuotoa, kloonisia kouristuksia, hengityksen lamaantumista, syljeneritystä, mustuaisten supistumista, lihasten nykimistä ja kehon pintalämpötilan madaltumista.

Koliiniesteraasin estäjien yliannostus voi aiheuttaa kolinergisen kriisin, jonka tunnusmerkkejä ovat voimakas pahoinvointi, oksentelu, syljeneritys, hikoilu, sydämen harvalyöntisyys, hypotensio, hengityslama, kollapsi ja kouristukset. Potilaalla saattaa ilmetä lisääntyvää lihasheikkoutta, joka voi johtaa kuolemaan hengitysilihaksiin kohdistuessaan.

Kuten aina yliannostustapauksissa, potilaalle on annettava yleistä peruselintoimintoja tukevaa hoitoa. Donepetsiilin yliannostuksen vastalääkkeeksi voidaan antaa tertiäarisia antikolinergejä, kuten atropiinia. Potilaalle suositellaan hoitovasteen mukaan atropiinisulfaattia laskimoon: aloitusannos on 1,0–2,0 mg laskimoon, seuraavat annokset kliinisen vasteen mukaisesti. Verenpaineessa ja sydämensykkeessä on ilmoitettu epätyypillisiä vasteita, kun muita kolinomimeettejä on annettu samanaikaisesti kvaternääristen antikolinergien, kuten glykopyrrolaatin, kanssa. Ei tiedetä, voidaanko donepetsiilihydrokloridia ja/tai sen metaboliitteja poistaa dialyysin avulla (hemodialyysi, peritoneaalidialyysi tai hemofiltratio).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkeaineet; antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA02

#### Vaikutusmekanismi

Donepetsiilihydrokloridi estää spesifisesti ja palautuvasti asetyylikoliiniesteraasia, joka on aivojen pääasiallinen koliiniesteraasi. Donepetsiilihydrokloridin estovaikutus tähän entsyymiin on *in vitro* yli 1 000 kertaa voimakkaampi kuin butyryylikoliiniesteraasin, joka on pääasiassa muualla kuin keskushermostossa esiintyvä entsyymi.

#### Alzheimerin tautiin liittyvä dementia

Kun potilaille, joilla oli Alzheimerin tautiin liittyvä dementia, annettiin kliinisissä tutkimuksissa yksi joko 5 mg:n tai 10 mg:n vuorokausiannos donepetsiilihydrokloridia, asetyylikoliiniesteraasin aktiivisuuden esto (mitattuna punasolujen pintakalvoilla) oli vakaassa tilassa annoksen jälkeen mitattuna 5 mg:n annoksella 63,6 % ja 10 mg:n annoksella 77,3 %. On osoitettu, että donepetsiilihydrokloridin aiheuttama asetyylikoliiniesteraasin esto punasoluissa korreloi muutoksiin ADAS-cog:ssa (kognition tiettyjen osa-alueiden herkkä arviointiasteikko). Donepetsiilihydrokloridin kykyä muuttaa taudin taustalla olevan neuropatologian kulkua ei ole tutkittu. Siten donepetsiilihydrokloridilla ei voida katsoa olevan mitään vaikutusta sairauden etenemiseen.

Donepetsiilihydrokloridihoidon tehoa on tutkittu neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joista kaksi kesti kuusi kuukautta ja kaksi yhden vuoden.

Mainitussa kuuden kuukauden kliinisessä tutkimuksessa analysoitiin donepetsiilin tehoa hoidon lopussa kolmen kriteerin yhdistelmän avulla: ADAS-Cog (kognitiivisen suorituskyvyn mittari), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (CIBIC+, kokonaisvaltaisen toimintakyvyn mittari) sekä Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (yhteisöön, kotiin ja harrastuksiin liittyvän toimintakyvyn sekä itsestä huolehtimisen mittari).

Hoitoon vastanneiksi katsottiin potilaat, jotka täyttivät seuraavat kriteerit.

Vaste = ADAS-Cog-pistemäärän suureneminen vähintään 4 pisteellä

Ei huononemista CIBIC+-asteikolla

Ei huononemista Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale -asteikolla.

	Vaste (%)	
	Hoitoaikkeen mukainen ryhmä (intent-to-treat - populaatio) n = 365	Arvioitavissa olleiden tutkittavien ryhmä n = 352
Lumelääkeryhmä	10 %	10 %
Donepetsiilihydrokloridi 5 mg/vrk -ryhmä	18 %*	18 %*
Donepetsiilihydrokloridi 10 mg/vrk -ryhmä	21 %*	22 %**

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

Donepetsiilihydrokloridi suurensi annoksesta riippuvaisesti ja tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden prosentuaalista määrää, joiden arvioitiin vastanneen hoitoon.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen:

Enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan noin 3–4 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta suun kautta. Pitoisuus plasmassa ja AUC-arvo suurenevät suhteessa annokseen. Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 70 tuntia, joten toistuvasti kerran vuorokaudessa annetut kerta-annokset tuottavat vähitellen vakaa tilan. Likimääräinen vakaa tila saavutetaan 3 viikossa hoidon aloittamisesta. Kun vakaa tila on saavutettu, plasman donepetsiilihydrokloridipitoisuus ja siihen liittyvä farmakodynaaminen aktiivisuus eivät juuri vaihtelevat päivän aikana.

Ruoka ei vaikuttanut donepetsiilihydrokloridin imeytymiseen.

### Jakautuminen:

Donepetsiilihydrokloridi sitoutuu ihmisellä noin 95-prosenttisesti plasman proteiineihin. Aktiivisen metaboliitin, 6-O-desmetyylidonepetsiilin, sitoutumista plasman proteiineihin ei tunneta. Donepetsiilihydrokloridin jakautumista kehon eri kudoksiin ei ole vielä täydellisesti tutkittu. Massatasapainotutkimuksessa, jossa terveille miehille annettiin 5 mg:n kerta-annos <sup>14</sup>C-merkittyä donepetsiilihydrokloridia, noin 28 % merkkiaineesta jäi palautumatta elimistöä 240 tunnin kuluttua annostelusta. Tämä viittaa siihen, että donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit voivat jäädä elimistöön yli 10 päiväksi.

### Biotransformaatio/eliminaatio:

Donepetsiilihydrokloridi erittyy virtsaan sekä sellaisenaan että metaboloituneena sytokromi P450-järjestelmän kautta moniksi, osin tunnistamattomiksi metaboliiteiksi. Kun <sup>14</sup>C-merkittyä donepetsiilihydrokloridia annettiin 5 mg:n kerta-annos, plasmasta todettu radioaktiivinen aine – prosentteina annetusta annoksesta – sisälsi etupäässä muuttumatonta donepetsiilihydrokloridia (30 %), 6-O-desmetyylidonepetsiiliä (11 %, ainoa donepetsiilihydrokloridin kaltaisesti aktiivinen metaboliitti), donepetsiili-cis-N-oksidiä (9 %), 5-O-desmetyylidonepetsiiliä (7 %) ja 5-O-desmetyylidonepetsiilin glukuronidikonjugaattia (3 %). Noin 57 % koko radioaktiivisesti merkitystä lääkeaineesta erittyi virtsaan (17 % muuttumattomana donepetsiilinä) ja 14,5 % ulosteeseen, mikä viittaa siihen, että lääkeaineen ensisijaisia eliminaatioreittejä ovat biotransformaatio



ja erittyminen virtsaan. Donepetsiilihydrokloridin ja/tai sen metaboliittien enterohepaattisesta kierrosta ei ole näyttöä.

Plasman donepetsiilipitoisuus pienenee noin 70 tunnin puoliintumisajalla.

Sukupuoli, rotu ja tupakointitottumus eivät vaikuta kliinisesti merkittävästi plasman donepetsiilihydrokloridipitoisuuteen. Donepetsiilin farmakokinetiikkaa ei ole muodollisesti tutkittu terveillä iäkkäillä henkilöillä eikä Alzheimerin tautia tai verisuoniperäistä dementiaa sairastavilla potilailla. Keskimääräiset plasman donepetsiilipitoisuudet olivat potilailla kuitenkin samaa luokkaa kuin nuorilla, terveillä tutkittavilla.

Vakaan tilan donepetsiilipitoisuudet olivat suurentuneet potilailla, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti; keskimääräinen AUC-arvo suureni 48 % ja keskimääräinen  $C_{\max}$ -arvo 39 % (ks. kohta 4.2).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laajat tutkimukset koe-eläimillä ovat osoittaneet, että tämä yhdiste ei aiheuta juuri muita kuin kolnergisen stimulaation kautta välittyviä tavoiteltuja farmakologisia vaikutuksia (ks. kohta 4.9).

Donepetsiili ei ole mutageeninen bakteeri- ja nisäkässoluilla tehdyissä mutaatiokokeissa. Joitakin kromosomikatkoksia synnyttäviä vaikutuksia havaittiin *in vitro* -tutkimuksissa soluille selvästi toksisilla pitoisuuksilla, jotka olivat yli 3 000-kertaisia plasman vakaan tilan pitoisuuksiin verrattuna. Kromosomikatkoksia synnyttäviä tai muita genotoksisia vaikutuksia ei havaittu *in vivo* hiiren mikrotumatestissä. Donepetsiilin onkogeenisuudesta ei saatu mitään näyttöä rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa kummankaan eläinlajin osalta.

Donepetsiilihydrokloridi ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen. Se ei myöskään ollut teratogeeninen rotille tai kaniineille, mutta sillä oli lievä vaikutus kuolleena syntyneiden poikasten määrään ja poikasten varhaisvaiheen eloonjäämiseen, kun sitä annettiin kantaville rotille 50 kertaa ihmisille tarkoitettua määrää suurempi annos (ks. kohta 4.6).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tablettiydin

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Tärkkelys, esigelatinoitu  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Donepezil Orion 5 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Propyleeniglykoli  
Talkki

Donepezil Orion 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Propyleeniglykoli  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin (PVC-PVdC/alumiini-läpipainopakkaukset).  
14, 28, 30, 56, 84, 98, 100, 112 ja 250 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg: 35564  
10 mg: 35565

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.1.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.10.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Donepezil Orion 5 mg filmdragerade tabletter  
Donepezil Orion 10 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg tablett: Varje tablett innehåller 5 mg donepezilhydroklorid.  
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 83.5 mg laktos (som monohydrat).

10 mg tablett: Varje tablett innehåller 10 mg donepezilhydroklorid.  
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 167 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

5 mg: vita till naturvita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, märkta med ”ML 89” på den ena sidan och släta på den andra sidan. Diametern är 7 mm.

10 mg: guldfärgade, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, märkta med ”ML 88” på den ena sidan och släta på den andra sidan. Diametern är 9 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Donepezil Orion är indicerat för symtomatisk behandling av mild till medelsvår Alzheimers sjukdom.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna/äldre*

Behandlingen inleds med 5 mg/dag (dosering en gång per dag). 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 ökas till 10 mg/dag (dosering en gång per dag). 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 vårdnadshavare som regelbundet kan kontrollera patientens läkemedelsintag. Underhållsbehandling kan fortgå så länge som det finns terapeutisk nytta för patienten. Därför bör den kliniska nyttan av donepezil regelbundet utvärderas. När bevis för terapeutisk effekt inte längre finns bör det övervägas att avsluta behandlingen. Individuellt svar på donepezilbehandling kan inte förutsägas.

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

#### *Patienter med nedsatt njur- och leverfunktion*

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

Eftersom exponeringen kan öka vid mildt 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*

Det finns ingen relevant användning av donepezil hos en pediatrisk population.

#### Administreringssätt

Donepezil Orion bör tas peroralt på kvällen, strax före sänggåendet.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

#### Anestesi

Donepezilhydroklorid, 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 man särskilt tänka på för patienter med "sick sinus syndrom" eller andra supraventrikulära kardiella ledningsproblem, såsom sinoatriellt eller atrioventrikulärt block.

Rapporter angående 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 intar 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 möjligen förvärta eller inducera extrapyramidala symtom.

### Neuroleptiskt malignt syndrom (NMS)

NMS, är ett potentiellt livshotande tillstånd som karakteriseras av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, medvetanderubbning och förhöjda nivåer av kreatinfosfokinas i serum. Ytterligare tecken kan inkludera myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. NMS har rapporterats förekomma i mycket sällsynta fall i samband med donepezilbehandling, särskilt hos patienter som samtidigt använder antipsykotika. Om en patient utvecklar tecken eller symtom 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 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 i 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 en andra studie 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 donepezilhydrokloridgruppen (1,7 %) var numeriskt högre än i placebogruppen (1,1 %). Denna skillnad var dock inte statistiskt signifikant. Majoriteten av dödsfallen hos patienter som antingen intog donepezilhydroklorid eller placebo förefaller vara resultatet av olika vaskulär-relaterade orsaker, som kan förväntas i den här äldre populationen 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 med Alzheimers sjukdom slogs samman med andra demensstudier inkluderande studierna med vaskulär demens (total n = 6 888) översteg mortalitetsgraden i placebogruppen numeriskt mortalitetsgraden i donepezilhydrokloridgrupperna.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist, eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Fall av förlängning av QTc-intervallet och Torsade de pointes har rapporterats för donepezil. Försiktighet bör iaktas 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, pimozid, ziprasidon)
- vissa antibiotika (t.ex. klaritromycin, erytromycin, levofloxacin, moxifloxacin).

Donepezilhydroklorid och/eller någon av dess metaboliter inhiberar inte metabolismen av teofyllin, warfarin, cimetidin eller digoxin hos människa. Metabolismen av donepezil-hydroklorid 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* har visat att ketokonazol och kinidin, som hämmar CYP3A4 respektive 2D6, hämmar metabolismen av donepezil. Därför kan dessa båda och andra hämmare av CYP3A4 såsom itrakonazol och erytromycin och hämmare av CYP2D6 såsom fluoxetin, hämma metabolismen av donepezil. I en studie på friska frivilliga ökade ketokonazol medelkoncentrationen för donepezil med cirka 30 %. Substanser med enzyminducerande effekt såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin och alkohol kan reducera nivåerna av donepezil. Då betydelsen av den hämmande eller inducerande effekten ännu inte är känd, bör sådana läkemedelskombinationer användas med försiktighet.

Donepezilhydroklorid har en potential att interferera med läkemedel som har antikolinerg aktivitet. Det finns också en 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.

#### **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 visat på peri- och postnatal toxicitet (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Risken för människa är okänd.

Donepezil ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

##### Amning

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

#### **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 att handha maskiner. Donepezil kan också medföra trötthet, yrsel och muskelkramper särskilt i början av behandling eller vid doshöjning. Hos patienter som står på donepezil bör förmågan att köra bil eller handha komplicerade maskiner rutinmässigt utvärderas av behandlande läkare.

#### **4.8 Biverkningar**

De vanligaste biverkningarna är diarré, muskelkramper, trötthet, illamående, kräkningar och sömnlöshet.

Biverkningar där fler än några enstaka fall har rapporterats anges nedan efter organsystem och

frekvens.

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
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 Sömnlöshet	Krampanfall*	Extrapyramidala symtom	Neuroleptiskt malignt syndrom	Pleurotonus (Pisa-syndrom)
Hjärtat			Bradykardi	Sinoatriellt block Artrio-ventrikulärt block		Polymorf ventrikulär takykardi inklusive Torsade de pointes Förlängt QT-intervall på EKG
Magtarmkanalen	Diarré Illamående	Kräkningar Magtarmrubbingar	Gastrointestinal blödning Ventrikel- och duodenalsår Överproduktion av saliv			
Lever och gallvägar				Leverpåverkan inklusive hepatit***		
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Pruritus				

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Muskelkramp			Rabdomyolys****	
Njurar och urinvägar		Urinin-kontinens				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssätet	Huvudvärk	Trötthet Smärta				
Undersökningar			Lättare stegring av muskulärt kreatininkinas i serum			
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 av hallucinationer, onormala drömmar och mardrömmar, agitation och aggressivitet som 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 via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser



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, fascikulering och minskad temperatur på kroppsytan.

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

Liksom vid alla fall av överdosering, skall allmänna understödande åtgärder vidtas. Tertiära antikolinergika såsom atropin kan användas som antidot vid överdosering av donepezil. Intravenöst atropinsulfat som titreras till effekt rekommenderas: en initial dos på 1,0 till 2,0 mg iv 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 såsom 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:Psykoanaleptika, 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.

#### Alzheimers sjukdom

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

Effekten av behandling med donepezilhydroklorid har studerats i fyra placebokontrollerade kliniska studier, två 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 (en skattningsskala av kognitiv funktion), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (CIBIC+, en skattningsskala av den globala funktionen) och Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (en skattningsskala för att mäta förmågan att klara samhällsuppgifter, hemmet, fritidssysslor och personlig skötsel)

Patienter som uppfyllde nedan listade kriterier ansågs som ”responders”.

Effekt = Förbättring av ADAS-cog med minst 4 poäng

Ingen försämring av CIBIC+

Ingen försämring av Activity of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

	% effekt	
	Intention to Treat grupp n = 365	Evaluerbar grupp n = 352
Placebo grupp	10 %	10 %
Donepezilhydroklorid 5 mg grupp	18 %*	18 %*
Donepezilhydroklorid 10 mg grupp	21 %*	22 %**

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

Donepezilhydroklorid gav en dosberoende statistiskt signifikant ökning av procenten patienter som bedömdes som "responders".

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 3 till 4 timmar efter oral dos. Plasmakoncentrationerna och AUC stiger i proportion till dosen. Den terminala halveringstiden för elimination 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 terapi. När steady-state väl uppnåtts uppvisar plasmakoncentrationerna av donepezil och den relaterade farmakodynamiska aktiviteten liten variabilitet under dagens lopp.

Föda påverkade inte absorptionen av donepezilhydroklorid.

### Distribution

Donepezil är till cirka 95 % bundet till humana plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen för den aktiva metaboliten 6-O-desmetyldonepezil är inte känd. Distributionen av donepezil i olika kroppsvävnader har inte undersökts slutgiltigt. I en massbalansstudie som genomfördes med manliga, friska, frivilliga, som intagit en enstaka dos av 5 mg  $^{14}\text{C}$ -märkt donepezilhydroklorid hade efter 240 timmar ca 28 % av radioaktivt material ej återfunnits. Detta tyder på att donepezil och/eller dess metaboliter kan stanna kvar i kroppen under mer än 10 dagar.

### Metabolism/eliminering:

Donepezilhydroklorid utsöndras oförändrat i urinen och metaboliseras av cytokrom P450-systemet till ett flertal metaboliter, av vilka alla ännu inte identifierats. Efter administrering av en enstaka dos på 5 mg av  $^{14}\text{C}$ -märkt donepezilhydroklorid, förekom radioaktiviteten i plasma, uttryckt som procent av administrerad dos, primärt som oförändrat donepezil (30 %), 6-O-desmetyldonepezil (11 % - den enda metaboliten som uppvisar liknande aktivitet som donepezilhydroklorid), donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-desmetyldonepezil (7 %) och glukuronidkonjugatet av 5-O-desmetyldonepezil (3 %). Cirka 57 % av den totala administrerade radioaktiviteten återfanns i urinen (17 % som oförändrat donepezil) 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 donepezil och/eller någon av dess metaboliter.

Plasma koncentrationerna av donepezil sjunker med en halveringstid på cirka 70 timmar.

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

Patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion hade ökade steady-state koncentrationer av donepezil; AUC ökade i medeltal 48 % och  $C_{max}$  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 koncentrationer direkt toxiska för cellerna och mer än 3 000 gånger plasmakoncentrationen vid steady-state. Inga klastogena eller andra genotoxiska effekter har observerats i musmikrokärnemodellen *in vivo*. I långtidsstudier avseende karcinogenicitet fann man inga belägg för tumörframkallande potential vare sig på råttor eller på möss.

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tabletkärna

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Laktosmonohydrat  
Cellulosa, mikrokristallin  
Stärkelse, pregelatiniserad  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Donepezil Orion 5 mg filmdragerade tabletter:  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Propylenglykol  
Talk

Donepezil Orion 10 mg filmdragerade tabletter:  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Propylenglykol  
Talk  
Gul järnoxid (E172)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Donepezil Orion filmdragerade tabletter finns i blisterförpackningar (PVC/PVdC-aluminiumblister) 14, 28, 30, 56, 84, 98, 100, 112 och 250 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 35564  
10 mg: 35565

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28.1.2019

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.10.2022