

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Donepezil Krka 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Donepezil Krka 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Donepezil Krka 5 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg donepetsiilihydrokloridia (monohydraattina), mikä vastaa 4,56 mg:aa donepetsiiliä.

Donepezil Krka 10 mg: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg donepetsiilihydrokloridia (monohydraattina), mikä vastaa 9,12 mg:aa donepetsiiliä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg tabletit: valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 7 mm.

10 mg tabletit: kellertävän ruskeita, pyöreitä, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 9 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset/ikäkkäät

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 donepetsiilihydrokloridin pitoisuuden vakaa tila on saavutettu. Kun Donepezil Krka -hoitoa on jatkettu yhden kuukauden ajan 5 mg:n vuorokausiannoksella, 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, tulisi olla kokemusta Alzheimerin tautiin liittyvän dementian diagnosoinnista ja hoidosta. Diagnoosi tulee tehdä yleisesti hyväksytyjen tautiluokitusten

(kuten DSM IV, ICD-10) mukaan. Donepetsiilihoito tulee 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 tulee harkita, kun näyttöä hoidon vaikutuksesta ei enää ole. Yksilöllinen vaste donepetsiilille ei ole ennustettavissa.

Jos hoito 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 voi olla suurentunut potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (ks. kohta 5.2), annosta on suurennettava yksilöllisen sietokyvyn mukaan. Saatavilla ei ole tietoja potilaista, joilla maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti.

Pediatriset potilaat

Donepezil Krka -valmistetta ei suositella käytettävän lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Antotapa

Donepezil Krka otetaan suun kautta illalla juuri ennen nukkumaanmenoa.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, piperidiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Donepetsiilin käyttöä vaikeassa dementiassa, muun tyyppisessä dementiassa tai muun tyyppisessä muistin heikkenemisessä (esim. ikään liittyvässä kognitiivisessa heikkenemisessä) ei ole tutkittu.

Anestesia

Koliiniesteraasin estäjänä donepetsiili todennäköisesti voimistaa suksinylikoliini-tyyppistä lihasrelaksaatiota anestesian aikana.

Sydän- ja verisuonisairaudet

Farmakologisen vaikutuksensa vuoksi koliiniesteraasin estäjillä voi olla vagotoninen vaikutus sydämen syketiheyteen (esim. sydämen harvavyöntisyys). Tämän vaikutuksen riski voi olla erityisen merkittävä potilaalle, jolla on sairas sinus -oireyhtymä tai jokin muu supraventrikulaarinen sydämen johtumishäiriö, kuten sinus-eteiskatko tai eteiskammio-katkos.

Pyörtymis- ja kouristuskohtauksia on raportoitu. Näitä potilaita tutkittaessa on otettava huomioon 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 (esimerkiksi potilaat, joilla on ollut ulkus tai jotka saavat samanaikaisesti ei-steroidista tulehduskipulääkitystä), tulee seurata oireiden varalta. Kliinisissä tutkimuksissa donepetsiilillä ei kuitenkaan ole osoitettu sen paremmin peptisen ulkustaudin kuin mahasuolikanavan verenvuotojen ilmaantuvuudenkaan lisääntymistä lumelääkkeeseen verrattuna.

Sukupuolielimet ja virtsatiet

Kolinomimeetit saattavat vaikeuttaa virtsarakon tyhjenemistä, vaikka tätä ei havaittukaan donepetsiilin kliinisissä tutkimuksissa.

Neurologiset tilat

Kouristuskohtaukset: Kolinomimeettien uskotaan voivan aiheuttaa yleistyneitä kouristuskohtauksia. Kouristusaktiivisuus voi olla kuitenkin myös Alzheimerin taudin ilmenemismuoto.

Kolinomimeetit voivat pahentaa tai aiheuttaa ekstrapyramidaalisia oireita.

Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä (NMS)

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

Keuhkosairaudet

Kolinomimeettisen vaikutuksensa takia kolinoliesteraasin estäjiä tulee määrätä harkiten potilaille, joilla on anamneesissaan astma tai obstruktiivinen keuhkosairaus.

Donepezil Krka -valmisteen samanaikaista käyttöä muiden asetyylikolinoliesteraasin estäjien, agonistien tai kolinergeisen järjestelmän antagonistien kanssa tulee välttää.

Vaikeasti heikentynyt maksan toiminta

Saataavilla ei ole tietoja potilaista, joiden maksan toiminta on heikentynyt vaikeasti.

Kuolleisuus vaskulaarista dementiaa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa

Kolmessa kliinisessä 6 kuukauden tutkimuksessa on tutkittu henkilöitä, jotka täyttivät todennäköisen tai mahdollisen vaskulaarisen dementian NINDS-AIREN -kriteerit (VaD). 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 yhteenlaskettu 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 johtuvan erilaisista verisuonin liittyvistä syistä, joita voitiin odottaa tällaisella ikääntyvällä väestöllä, jolla oli jokin verisuoniperäinen perussairaus. Analyysissa, joka koski kaikkien vakavien ei-kuolemaan johtaneiden ja kuolemaan johtaneiden verisuonitapahtumien määrää, donepetsiilihydrokloridiryhmän ja lumelääkeryhmän välillä ei todettu eroa.

Kun Alzheimerin tauti -tutkimusten (n = 4 146) yhdistetyt tulokset yhdistettiin edelleen muiden dementiatutkimusten (mukaan lukien vaskulaarista dementiaa koskeneiden tutkimusten) (yhteensä n = 6 888) tulosten kanssa, kuolleisuus oli lumelääkeryhmissä lukumääräisesti suurempaa kuin donepetsiilihydrokloridiryhmissä.

Donepezil Krka sisältää laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit eivät estä teofylliinin, varfariinin, simetidiinin tai digoksiinin metaboliaa ihmisillä. 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* - lääkeyhteisvaikutustutkimukset 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 tutkimushenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa ketokonatsoli suurensi keskimääräistä donepetsiilipitoisuutta noin 30 %.

Entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsipiini ja alkoholi, voivat pienentää donepetsiilipitoisuuksia. Koska estävän ja indusoivan vaikutuksen voimakkuutta ei tiedetä, tällaisten lääkeyhdistelmien käytössä on noudatettava varovaisuutta. Donepetsiilihydrokloridi saattaa vaikuttaa antikolinergistä aktiivisuutta omaaviin lääkkeisiin. Samanaikainen hoito suksinylikoliinin, muiden hermo-lihasliitosta salpaavien aineiden, kolinergisten agonistien tai sydämen johtumiseen vaikuttavien beetasalpaajien kanssa saattaa aiheuttaa synergististä aktiivisuutta.

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)

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja donepetsiilin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläintutkimuksissa ei ole osoitettu teratogeenista vaikutusta, sen sijaan niissä on osoitettu peri- ja postnataalista toksisuutta (ks. kohta 5.3, prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

Donepetsiiliä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Donepetsiili erittyy rotan rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö donepetsiilihydrokloridi ihmisen rintamaitoon, eikä imettäville naisille ole tehty tutkimuksia. Siksi donepetsiilihoidon aikana ei saa imettää.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole saatu viitteitä hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista (ks. kohta 5.3).

Tietoa vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei kuitenkaan ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Donepetsiillä on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Dementia saattaa heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä. Lisäksi donepetsiili saattaa aiheuttaa väsymystä, heitehuimausta ja lihaskrampeja, pääasiassa lääkitystä aloitettaessa tai annosta suurennettaessa. Hoitavan lääkärin tulee rutiinimaisesti arvioida donepetsiiliä käyttävien potilaiden kyky jatkaa auton ajamista tai monimutkaisten laitteiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat ripuli, lihaskramppit, väsymys, pahoinvointi, oksentelu ja unettomuus.

Haittavaikutukset, joita on ilmoitettu yksittäistapauksia enemmän, on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin. Esiintymistiheyksien määritelmät: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
<i>Infektiot</i>		nuhakuume				
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		ruokahaluttomuus				
<i>Psykkiset häiriöt</i>		aistiharhat**, kiihtyneisyys**, aggressiivinen käytös**, epänormaalit unet ja painajaiset**				voimistunut libido, hyperseksuaalisuus
<i>Hermosto</i>		pyörtyminen*, heitehuimaus, unettomuus	kouristuskohdatus*	ekstrapyramidaaliset oireet	pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymä	pleurotonus (Pisa-oireyhtymä)
<i>Sydän</i>			sydämen harvalyöntisyys	sinus-eteiskatkos, eteis-kammiokatkos		polymorfinen kammiotakykardia, mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia; pidentynyt QT-aika EKG:ssä
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	ripuli, pahoinvointi	oksentelu, mahavaivat	maha-suolikanavan verenvuoto, maha- ja pohjukais-			

			suolihaavat, syljen liikaeritys			
<i>Maksaja sappi</i>				maksan toimintahäiriö, myös maksatulehdus ***		
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>		ihottuma, kutina				
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>		lihaskrampit			rabdomyolyysi****	
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		virtsanpidätyskyvyttömyys				
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	pään- särky	väsytys, kipu				
<i>Tutkimukset</i>			lihasperäisen kreatiini-kinasiipitoisuuden lievä suureneminen seerumissa			
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>		onnettomuudet, myös kaatumiset				

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

** Aistiharhat, epänormaalit unet, painajaiset, kiihtyneisyys ja aggressiivinen käytös ovat hävinneet, kun annosta on pienennetty tai hoito lopetettu.

***Jos potilaalla on selittämättömiä maksan toimintahäiriöitä, on harkittava donepetsiilihoidon keskeyttämistä.

****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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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 väheneminen, makailu, horjuva kävely, kyynelvuoto, klooniset kouristukset, hengityksen lamaantuminen, syljeneritys, mioosi, faskikulaatio ja ihonpinnan lämpötilan madaltuminen.

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

Hoito

Kuten yliannostustapauksissa yleensä, potilaalle on annettava yleistä peruselintoimintoja tukevaa hoitoa. Donepezil Krka -valmisteen yliannostuksessa vastalääkkeeksi voi antaa tertiäärisiä antikolinergejä, kuten atropiinia. Potilaalle suositellaan hoitovasteen mukaan atropiinisulfaattia laskimoon: aloitusannos on 1,0-2,0 mg laskimoon, seuraavat annokset kliinisen vasteen perusteella. Muilla kolinomimeeteillä on havaittu atyyppisiä vasteita verenpaineen ja sydämen syketiheyden suhteen, kun niiden kanssa on annettu samanaikaisesti kvaternäärisiä antikolinergejä, kuten glykopyrrolaattia. Ei tiedetä, ovatko donepetsiilihydrokloridi ja/tai sen metaboliitit poistettavissa dialysoimalla (hemodialyysi, peritoneaalinen dialyysi tai hemofiltratio).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: dementiaaläkkeet, antikoliiniesteraasit, ATC-koodi: N06DA02.

Vaikutusmekanismi

Donepetsiilihydrokloridi estää spesifisesti ja reversiibelisti asetyylikoliiniesteraasia, joka on vallitseva koliiniesteraasi aivoissa. Donepetsiilihydrokloridin teho tämän entsyymin estäjänä on *in vitro* yli 1000-kertainen verrattuna butyryylikoliiniesteraasiin, joka on pääasiassa muualla kuin keskushermostossa esiintyvä entsyymi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Alzheimerin tautiin liittyvä dementia

Kun potilaille, joilla oli Alzheimerin tautiin liittyvä dementia, annettiin kliinisissä tutkimuksissa 5 mg:n tai 10 mg:n päivittäinen kerta-annos Donepezil Krka -valmistetta, asetyylikoliiniesteraasin aktiivisuuden esto (mitattuna punasolujen pintakalvoilla) oli vakaassa tilassa 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 donepetsiilillä ei voida katsoa olevan mitään vaikutusta sairauden etenemiseen.

Donepetsiilin tehoa on tutkittu neljässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joista kaksi kesti 6 kuukautta ja kaksi yhden vuoden.

Kuuden kuukauden kliinisessä tutkimuksessa analysoitiin tehoa donepetsiilihoidon lopussa kolmen kriteerin yhdistelmän avulla: ADAS-Cog (kognitiivisen suorituskyvyn mittari), the 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.

Kriteerit = ADAS-Cog parani vähintään neljä pistettä
 CIBIC ei huonontunut
 Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale –pisteet eivät huonontuneet.

	Vaste (%)	
	Koko hoitoryhmä (intent to treat) n = 365	Arvioitavissa olleet potilaat n = 352
Lumeryhmä	10 %	10 %
Donepetsiili 5 mg –ryhmä	18 %*	18 %*
Donepetsiili 10 mg –ryhmä	21 %*	22 %**

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

Donepetsiili lisäsi annoksesta riippuvaisesti tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden prosentuaalista määrää, joiden arvioitiin vastanneen hoitoon.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 3-4 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta suun kautta. Pitoisuus plasmassa ja AUC-arvo suurenevat suhteessa annokseen. Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on noin 70 tuntia, joten toistuvasti kerran vuorokaudessa annetut kerta-annokset tuottavat vähitellen vakaan tilan. Vakaa tila saavutetaan noin kolmessa viikossa hoidon aloittamisesta. Vakaan tilan saavuttamisen jälkeen plasman donepetsiilihydrokloridipitoisuus ja siihen liittyvä farmakodynaaminen aktiivisuus eivät juuri vaihtele päivän kuluessa.

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 ihmisen eri kudoksiin ei ole vielä täydellisesti tutkittu. Massabalanssitutkimuksessa, jossa terveille vapaaehtoisille miehille annettiin 5 mg:n kerta-annos ¹⁴C -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 sekä erittyy muuttumattomana virtsaan että metaboloituu sytokromi P450 -järjestelmän kautta useiksi eri metaboliiteiksi, joita kaikkia ei ole tunnistettu. Kun ¹⁴C-merkittyä donepetsiilihydrokloridia annettiin 5 mg:n kerta-annos, plasmasta todettu radioaktiivinen aine (prosentteina annetusta annoksesta) sisälsi pääasiassa muuttumatonta donepetsiilihydrokloridia (30 %), 6-O-desmetyylidonepetsiilia (11 %, ainoa metaboliitti, jolla on donepetsiilihydrokloridin kaltaista aktiivisuutta), donepetsiili-cis-N-oksidia (9 %), 5-O-desmetyylidonepetsiilia (7 %) ja 5-O-desmetyylidonepetsiilin glukuronidikonjugaattia (3 %). Noin 57 % radioaktiivisesti merkityn lääkeaineen kokonaismäärästä erittyi virtsaan (17 % muuttumattomana donepetsiilina) ja 14,5 % ulosteisiin. Tämä viittaa siihen, että ensisijaisia eliminaatioreittejä ovat biotransformaatio ja

erittyminen virtsaan. Donepetsiilihydrokloridin ja/tai minkään sen metaboliitin osalta ei ole näyttöä enterohepaattisesta uudelleenkierrosta.

Plasman donepetsiilipitoisuudet pienenevät noin 70 tunnin puoliintumisajalla.

Muut erityisryhmät

Sukupuoli, rotu ja tupakointitottumus eivät vaikuta kliinisesti merkittävästi plasman donepetsiilihydrokloridipitoisuuksiin. Donepetsiilin farmakokinetiikkaa ei ole muodollisesti tutkittu terveillä, iäkkäillä tutkimushenkilöillä eikä Alzheimer-potilailla tai verisuoniperäistä dementiaa sairastavilla. Keskimääräiset plasman donepetsiilipitoisuudet olivat kuitenkin potilailla samaa luokkaa kuin nuorilla, terveillä, vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä.

Maksan vajaatoiminta

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, ettei tällä yhdisteellä juurikaan ole muita vaikutuksia kuin tavoitellut farmakologiset vaikutukset kolinergisena stimulaattorina (ks. kohta 4.9). Donepetsiili ei ollut mutageeninen bakteeri- ja nisäkässoluilla tehdyissä mutaatiokokeissa. Soluissa havaittiin joitakin klastogeenisiä vaikutuksia *in vitro* selkeästi toksisilla pitoisuuksilla, jotka olivat yli 3000-kertaisia plasman vakaan tilan pitoisuuksiin verrattuna. Hiiren *in vivo* -mikrotumamallissa ei havaittu klastogeenisiä tai muita genotoksisia vaikutuksia. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa ei saatu mitään näyttöä donepetsiilin onkogeneisuudesta.

Donepetsiilihydrokloridi ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen eikä ollut teratogeeninen rotille tai kaniineille, mutta kun sitä annettiin kantaville rotille 50 kertaa enemmän kuin ihmisille tarkoitettu määrä, sillä oli lievä vaikutus kuolleena syntyneiden poikasten määrään ja poikasten varhaiseen eloonjääneisyyteen (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Maissitärkkelys
Hydroksiipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi 5cp
Makrogoli 400
Keltainen rautaoksidi (E172) - vain 10 mg tableteissa

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset (OPA/Alu/PVC//Alu): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällystettyä tablettia, pahvikotelossa.

Polyetyleeni (HDPE) –tablettipurkki, jossa peukaloinnin paljastava polypropyleeni (PP) –kierresuljin: 250 kalvopäällysteistä tablettia, pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 23735

10 mg: 23736

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.02.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.06.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.10.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Donepezil Krka 5 mg filmdragerade tabletter
Donepezil Krka 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Donepezil Krka 5 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg donepezilhydroklorid (som monohydrat), ekvivalent med 4,56 mg donepezil.

Donepezil Krka 10 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg donepezilhydroklorid (som monohydrat), ekvivalent med 9,12 mg donepezil.

Hjälpämne med känd effekt:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Tabletter 5 mg: vita till benvita, runda, cirka 7 mm i diameter, bikonvexa filmdragerade tabletter.
Tabletter 10 mg: gulbruna, runda, cirka 9 mm i diameter, bikonvexa filmdragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Donepezil Krka är indicerad 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 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 som det finns terapeutisk nytta för patienten. Därför bör den kliniska nyttan av donepezil utvärderas regelbundet.

När bevis för terapeutisk effekt inte längre finns bör det övervägas 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 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

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.

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 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 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 möjligen 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 kreatinfosfokinas 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 antagonist till det kolinergera 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. Mortalitetens graden för de tre VaD-studierna kombinerade i donepezilhydrokloridgruppen (1,7 %) var numeriskt högre än i placebogrupperna (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 populationen med underliggande vaskulär sjukdom. En analys av samtliga allvarliga ickedödliga och dödliga vaskulära händelser visade ingen skillnad i förekomst i donepezilhydroklorid-gruppen jämfört med placebo.

I poolade studier med Alzheimers sjukdom (n = 4146) och när dessa studier av Alzheimers sjukdom slogs samman med andra demensstudier inklusive studierna med vaskulär demens (totalt n = 6888) översteg mortalitetsgraden i placebogrupperna numeriskt mortalitetsgraden i donepezilhydroklorid-grupperna.

Donepezil Krka 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

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, som hämmar CYP 3A4 respektive 2D6, hämmar metabolismen av donepezil. Därför kan dessa båda och andra hämmare av CYP3A4 såsom itrakonazol och erytromycin och hämmare av CYP 2D6 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 eller 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 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, 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 visat på peri- och postnatal toxicitet (se avsnitt 5.3, prekliniska säkerhetsuppgifter). Risken för människa är okänd.

Donepezil skall 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 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 att använda maskiner. Dessutom kan donepezil inducera trötthet, yrsel och muskeltkramp, 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, muskeltkramp, trötthet, illamående, kräkningar och sömnlöshet.

Biverkningar där fler än några enstaka fall har rapporterats anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenser 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 ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>		Förkyllning				
<i>Metabolism och nutrition</i>		Anorexi				
<i>Psykiska störningar</i>		Hallucinationer** Agitation** Aggressivitet** Onormala drömmar och mardrömmar**				Ökad libido, hypersexualitet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Synkope* Yrsel Insomni	Kramper*	Extrapyramidala symtom	Neuroleptiskt malignt syndrom	Pleurotonus (Pisasyndrom)
<i>Hjärtat</i>			Bradykardi	Sinoatriellt block Artrioventrikulärt block		Polymorf ventrikulär takykardi inklusive Torsade de pointes, förlängt QT-intervall på EKG
<i>Magtarmkanalen</i>	Diarré Illamående	Kräkningar Magtarmrubbningar	Gastrointestinal blödning Ventrikel- och duodenalsår Överproduktion av saliv			
<i>Lever och gallvägar</i>				Leverpåverkan inklusive hepatit***		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Utslag Pruritus				
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>		Muskeltkramp			Rabdomyolys****	
<i>Njurar och urinvägar</i>		Urininkontinens				
<i>Allmänna symtom</i>	Huvudvärk	Trötthet Smärta				

<i>och/eller symtom vid administrerings stället</i>						
<i>Undersökningar</i>			Lättare stegring av muskulärt kreatinkinas i serum			
<i>Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer</i>		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 till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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, fascikulering och minskad temperatur på kroppsytan.

Överdoser 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.

Hantering

Liksom vid alla fall av överdosering, skall allmänna understödande åtgärder 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 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: 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 1000 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 Donepezil Krka 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. Därför kan donepezil inte anses ha någon effekt på sjukdomsförloppet.

Effekten av behandling med donepezil 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 (skattningsskala av kognitiv funktion), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (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 uppgifter i samhället, i 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 Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale.

	% Effekt	
	Intent to treat-grupp n = 365	Evaluerbar grupp n = 352
Placebogrupp	10 %	10 %
Donepezil 5 mg grupp	18 % *	18 % *
Donepezil 10 mg grupp	21 % *	22 % **

* p<0,05

** p<0,01

Donepezil 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 administrering. 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 donepezilhydroklorid och den relaterade farmakodynamiska aktiviteten liten variabilitet under dagens lopp.

Föda påverkade inte absorptionen av donepezilhydroklorid.

Distribution

Donepezilhydroklorid är till cirka 95 % bundet till humana plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen för den aktiva metaboliten 6-O-desmetyldonepezil är inte känd. Distributionen av donepezilhydroklorid i olika kroppsvävnader har inte undersökts slutgiltigt.

I en massbalansstudie som genomfördes med manliga, friska, frivilliga, som intagit en enstaka dos av 5 mg ¹⁴C-märkt donepezilhydroklorid hade efter 240 timmar ca 28 % av radioaktivt material ej återfunnits. Detta tyder på att donepezilhydroklorid 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 ¹⁴C-märkt donepezilhydroklorid, förekom radioaktiviteten i plasma, uttryckt som procent av administrerad dos, primärt som oförändrat donepezilhydroklorid (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 donepezilhydroklorid och/eller någon av dess metaboliter.

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

Andra särskilda populationer

Kön, ras och rönkningsanammes 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 patienterna visat sig nästan helt överensstämna med plasmanivåerna för unga friska frivilliga.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion hade ökade steady-state koncentrationer av donepezil; medelvärdet för AUC ökade med 48 % och medelvärdet för C_{max} 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 kolinerger 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 3000 gånger plasmakoncentrationen vid steady-state. Inga klastogena eller andra genotoxiska effekter har

observerats i musmikrokärnmodellen *in vivo*. I långtidsstudier avseende karcinogenicitet fann man inga belägg för tumörframkallande potential vare sig på råttor eller möss.

Donepezilhydroklorid 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

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Filmdragering

Titandioxid (E171)
Hypromellos 5 cp
Makrogol 400
Järnoxid, gul (E172) - endast i 10 mg tablettorna

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter i en kartong.

Polyeten (HDPE) tablettburk med en säkerhetsförsegling av polypropen (PP) skruvförslutning: 250 filmdragerade 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 Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMERPÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 23735
10 mg: 23736

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.02.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 02.06.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.10.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.