

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Donepezil Accord 5 mg filmdragerade tabletter
Donepezil Accord 10 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg:

En filmdragerad tablett innehåller: Donepezilhydrokloridmonohydrat motsvarande 5 mg donepezilhydroklorid
Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 98,00 mg

10 mg:

En filmdragerad tablett innehåller: Donepezilhydrokloridmonohydrat motsvarande 10 mg donepezilhydroklorid
Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 196,00 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

5 mg: Vita till benvita, runda, cirka 7,14 mm i diameter, fasade, bikonvexa filmdragerade tabletter, märkta "5" på ena sidan och omärkta på andra sidan.

10 mg: Gula, runda, cirka 8,73 mm i diameter, bikonvexa filmdragerade tabletter, märkta "10" på ena sidan och omärkta på andra sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Donepezil Accord tabletter är indicerade för symtomatisk behandling av mild till medelsvår Alzheimers sjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna och äldre patienter

Behandlingen inleds med 5 mg/dag (dosering en gång per dag). Donepezil Accord bör tas peroralt på kvällen, strax före sänggåendet. 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 Donepezil Accord 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 gällande riktlinjer (såsom 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 den bedöms vara till terapeutisk nytta för patienten. Därför bör den kliniska nyttan av donepezil regelbundet utvärderas. När bevis för terapeutisk effekt inte längre föreligger bör utsättning av behandlingen övervägas. Den individuella responsen på behandling med donepezil kan inte förutsägas.

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

Nedsatt njur- och leverfunktion:

Samma 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 den individuella tolerabiliteten. Data saknas för patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Barn och ungdomar

Donepezil Accord rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar.

4.3 Kontraindikationer

Donepezil Accord är kontraindicerat till patienter med känd överkänslighet mot donepezilhydroklorid, piperidinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning av Donepezil Accord till patienter med svår Alzheimers sjukdom eller andra demenssjukdomar och former av minnesstörningar (såsom åldersrelaterad, avtagande kognitiv funktion) har inte studerats.

Anestesi: I sin egenskap av kolinesterashämmare är det sannolikt att Donepezil Accord ökar muskelrelaxation av succinylkolinolintyp 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.

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. Kliniska studier med Donepezil Accord har dock inte påvisat någon ökad incidens av vare sig peptisk ulcussjukdom eller gastrointestinal blödning, jämfört med placebo.

Urogenitalt: Även om detta inte observerats i kliniska prövningar med Donepezil Accord kan kolinomimetika orsaka blåstömningshinder.

Neurologiska tillstånd: Kramper: kolinomimetika anses ha viss potential att orsaka generaliserade konvulsioner. Krampaktivitet kan dock även vara ett symptom på Alzheimers sjukdom. Kolinomimetika kan eventuellt förvärra eller inducera extrapyramidala symtom.

Neuroleptiskt malignt syndrom (NMS)

- NMS (neuroleptiskt malignt syndrom) är ett potentiellt livshotande tillstånd som karakteriseras av hypertermi, muskelstelhet, autonom instabilitet, medvetanderubbning och förhöjda nivåer av kreatinfosfokinase 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 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 Accord och andra acetylkolinesterashämmare, agonister eller antagonister till det kolinerga systemet, bör undvikas.

Svårt nedsatt leverfunktion: Data saknas för patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

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

Mortalitet i kliniska prövningar på 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 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 and 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 placebogrupperna (1,1%). Denna skillnad var dock inte statistiskt signifikant. Majoriteten av dödsfallen hos patienter som fått antingen donepezilhydroklorid eller placebo förefaller vara resultatet av olika vaskulära orsaker, såsom 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 då dessa studier med Alzheimers sjukdom poolades med andra demensstudier inklusive studierna med vaskulär demens (total n=6 888), översteg mortalitetsgraden i placebogrupperna numeriskt mortalitetsgraden i donepezilhydrokloridgrupperna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Varken donepezilhydroklorid eller någon av dess metaboliter inhiberar 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 CYP 3A4 respektive 2D6, hämmar metabolismen av donepezil. Därför kan dessa båda, samt andra hämmare av CYP 3A4 såsom itraconazol 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 omfattningen av den hämmande eller inducerande effekten ännu inte är känd, bör sådana läkemedelskombinationer användas med försiktighet. Donepezilhydroklorid kan potentiellt interferera med läkemedel med antikolinerg aktivitet. Det finns också potential för synergistisk aktivitet vid samtidig behandling med läkemedel såsom succinylkolin, andra neuromuskulära hämmande medel, kolinerga agonister, samt betablockerare som har effekt på hjärtats retledningssystem.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med donepezil saknas.

Djurstudier har inte visat på teratogena effekter men peri- och postnatal toxicitet har påvisats (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Donepezil Accord skall användas under graviditet endast om så är absolut nödvändigt.

Amning:

Donepezil utsöndras i mjölk hos råtta. Det är inte känt huruvida donepezil utsöndras i human bröstmjolk 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 försämring av förmågan att köra bil eller handha maskiner. Donepezil kan också medföra trötthet, yrsel och muskelkramper, särskilt i början av behandling eller vid doshöjning. Hos Alzheimerpatienter 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. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), samt okänd (kan inte uppskattas utifrån tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga:	Vanliga:	Mindre vanliga:	Sällsynta	Mycket sällsynta:
				:	
Infektioner och infestationer		Förkylning			
Metabolism och nutrition		Anorexi			
		Hallucinationer**			

Organsystem	Mycket vanliga:	Vanliga:	Mindre vanliga:	Sällsynta :	Mycket sällsynta:
Psykiska störningar		Agitation** Aggressivitet** Onormala drömmar och mardrömmar**			
Centrala och perifera nervsystemet		Synkope* Yrsel	Krampanfall*	Extrapyramidala symtom	Neuroleptiskt malignt syndrom (NMS)
Hjärtat		Sömnlöshet	Bradykardi	Sinoatriellt block Atrioventrikulärt block	
Mag-tarmkanalen	Diarré Illamående	Kräkning Mag-tarmrubbnin gar	Gastrointestinal blödning Ventrikel-och duodenalsår		
Lever och gallvägar				Leverpåverkan inklusive hepatit***	
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag Pruritis			Rabdomyolys****
Muskulo-skeletala systemet och bindväven		Muskelkramper			
Njurar- och urinvägar		Urininkontinens			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Huvudvärk	Trötthet Smärta			
Undersökningar			Lättare stegring av muskulärt kreatinkinas i serum		
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Olycksfall			

* 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, mardrömmar, agitation och aggressivitet som har rapporterats har symtomen upphört efter dosreduktion eller behandlingsutsättning.

*** Vid fall av oförklarlig leverpåverkan bör utsättning av Donepezil Accord 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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

Överdoser med kolinesterashämmare kan leda till kolinerg kris, som karakteriseras av kraftigt illamående, kräkningar, salivering, svettning, bradykardi, hypotension, andningsdepression, kollaps och konvulsioner. Risk finns för tilltagande muskelsvaghet vilket 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 Accord. Intravenöst atropinsulfat som titreras till effekt rekommenderas: en initial dos på 1,0 till 2,0 mg IV med efterföljande dosering baserad 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 huruvida 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; antikolinesteras;
ATC-kod N06D A02.

Donepezilhydroklorid är en specifik och reversibel hämmare av acetylkolinesteras, det dominerande kolinesteraset i hjärnan. *In vitro* är donepezilhydroklorid 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

I kliniska prövningar med patienter med Alzheimers sjukdom gav Donepezil Accord givet 5 mg eller 10 mg en gång dagligen en hämning av acetylkolinesterasaktivitet vid steady-state efter administrering (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 hos donepezilhydroklorid att ändra underliggande neuropatologi har inte studerats och därför kan Donepezil Accord inte anses ha någon effekt på sjukdomsförloppet.

Effekten av behandling med Donepezil Accord 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), samt Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (en skattningsskala för att mäta förmågan att klara samhällsuppgifter, hemmet, fritidssysslor och personlig omvårdnad).

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	
	ITT-population n=365	Evaluerbar population n=352
Placebogrupp	10%	10%
Donepezilhydroklorid tablett 5 mg-grupp	18%*	18%*
Donepezilhydroklorid tablett 10 mg-grupp	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil Accord 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 donepezilhydroklorid 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 donepezilhydroklorid i olika vävnader har inte undersökts slutgiltigt. I en massbalansstudie som genomfördes på manliga friska frivilliga, som intagit en engångsdos på 5 mg ¹⁴C-märkt donepezil 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.

Metabolisering/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 engångsdos om 5 mg av ¹⁴C-märkt donepezilhydroklorid återfanns radioaktiviteten i plasma, uttryckt som procent av administrerad dos, primärt som oförändrat donepezilhydroklorid (30%), 6-O-desmetyldonepezil (11% - den enda metaboliten som uppvisar donepezilhydroklorid-liknande aktivitet), donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-desmetyldonepezil (7%) samt 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 avtar med en halveringstid på cirka 70 timmar.

Kön, ras och rökninganamnes har ingen kliniskt signifikant påverkan på plasmakoncentrationerna av donepezilhydroklorid. Farmakokinetiken för donepezil har inte formellt studerats på friska äldre eller på Alzheimerpatienter eller patienter med vaskulär demens. Dock har plasmanivåernas medelvärden hos patienter visat sig nästan helt överensstämna med dem hos unga friska frivilliga.

Patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion uppvisade ökade steady-state-koncentrationer av donepezil; AUC ökade i medeltal 48% och C_{max} 39% (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Omfattande djurexperimentella tester har visat att substansen orsakar få effekter utöver de avsedda farmakologiska effekter som följer av dess verkningsmekanism som kolinerg stimulerare (se avsnitt 4.9). Donepezil är inte mutagen i bakterie- och däggdjursceller vid mutationstest. Vissa klastogena effekter har observerats *in vitro* vid direkt toxiska koncentrationer för cellerna om mer än 3 000 gånger plasmakoncentrationen vid steady-state. Inga klastogena eller övriga genotoxiska effekter har observerats i musmikrokärnemodellen *in vivo*. Långtidsstudier avseende karcinogenicitet har inte gett 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 dödfödslar och tidig överlevnad hos ungarna vid administrering i doser 50 gånger större än humandosen till dräktiga råttor (se avsnitt 4.6).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnor:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Filmdragering

5 mg:

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Talk (E553b)

10 mg:

Hypromellos (E464)
Makrogol 400
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Järnoxid gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister och burk (HDPE) med polypropenlock och förslutningspropp.

Förpackningsstorlekar:

HDPE-burk: 100 tabletter.

PVC/aluminium-blister: 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 och 120 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41998

41999

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2010-04-09

Förnyat godkännande: 2014-11-25

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-03-29