

Donepezil Sandoz

R_x F_f

Sandoz AS

Filmdragerad tablett 10 mg

(Gul, rund (9 mm diameter) filmdragerad tablett med brytskåra.)

Medel vid demenssjukdomar, kolinesterashämmare

Aktiv substans:

Donepezil

ATC-kod:

N06DA02

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Donepezil Sandoz filmdragerad tablett 5 mg och 10 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2017-04-20.

Indikationer

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, piperidinderivat, soja, jordnöt eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

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 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 donepezil-behandling kan inte förutsägas.

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

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 milt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik) bör dosupptrappning ske med hänsyn till individuell tolerabilitet. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Barn och ungdomar:

Donepezil rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Administreringsätt

Den filmdragerade tabletten bör tas peroralt på kvällen, strax före sänggåendet.

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:

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 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 symptom. 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 och andra acetylkolinesterashämmare, agonister eller antagonister till det kolinerga systemet, bör undvikas.

Svårt nedsatt leverfunktion:

Det finns inga data över patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Mortalitet vid kliniska studier i vaskulär demens:

Tre kliniska prövningar med 6 månaders längd 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 placebogrupperna (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 vaskulärrelaterade orsaker, vilket 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 donepezilhydrokloridgruppen jämfört med placebo.

I poolade studier med Alzheimers sjukdom (n=4146) och när dessa studier med Alzheimers sjukdom slogs samman med andra demensstudier inkluderande studierna med vaskulär demens (total n=6888) översteg mortalitetsgraden i placebogrupperna numeriskt mortalitetsgraden i donepezilhydrokloridgrupperna.

Laktos och glukos:

Donepezil Sandoz innehåller laktos och majsstärkelse (glukoskälla). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 har visat att ketokonazol och kinidin,

som hämmar CYP 3A4 respektive 2D6, hämmar metabolismen av donepezil. Därför kan dessa båda och andra hämmare av CYP 3A4 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, kolinerga agonister eller betablockerare som har effekt på hjärtats retledningssystem.

Graviditet

Kategori B:3.

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 Prekliniska uppgifter Prekliniska säkerhetsuppgifter). Risken för människa är okänd.

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

Amning

Grupp IVa.

Donepezil utsöndras i mjölk hos råtta. Det är inte känt om donepezil utsöndras i human bröstmjölk 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 Prekliniska uppgifter), men det saknas adekvata data avseende effekter på fertilitet hos människa.

Trafik

Donepezil har små eller måttliga effekter 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. Behandlande läkare ska rutinmässigt bedöma förmågan att köra bil eller att använda komplicerade maskiner hos patienter som står på donepezil.

Biverkningar

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

Biverkningar som rapporterats i mer än ett enstaka fall listas nedan efter organsystem och frekvens.

Frekvens

Mycket vanlig:	$\geq 1/10$
Vanlig:	$\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanlig:	$\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$
Sällsynt:	$\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$
Mycket sällsynt:	$< 1/10\ 000$, inte känd (kan inte uppskattas från tillgängliga data)

Systemorg anklass	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
Infektioner och infestationer		Vanlig förkylning			
Metabolism och nutrition		Anorexi			
Psykiska störningar		Hallucinationer** Agitation** Aggressivitet** Onormala drömmar och mardrömmar**			
Centrala och perifera nervsystem Hjärtat		Synkope* Yrsel Sömlöshet	Krampanfall* II*	Extrapyramidalasymtom	Neuroleptiskt malignt syndrom
			Bradykardi	Sinoatriellt block Atrioventrikulärt block	

Systemorg anklass	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
Magtarmk analen	Diarré Illamående	Kräkningar Mag-tarmr ubbningar	Gastrointe stinal blödning Ventrikel- och duodenals år		
Lever och gallvägar				Leverdysfu nktion inklusive hepatit***	
Hud och subkutan vävnad		Hudtslag Pruritus			
Muskulosk eletala systemet och bindväv		Muskelkra mper			Rabdo-my olys****
Njurar och urinvägar		Urininkonti nens			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre ringsstället	Huvudvärk	Trötthet Smärta			

Systemorg anklass	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Mycket sällsynt
Undersökningar			Lättare stegring av muskulärt kreatinkin as i serum		
Skador och förgiftningar		Olycksfall			

* Vid utredning av patienter med synkope och krampanfall bör risken för hjärtblock eller långa sinusuppehåll övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

** 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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

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.

Symtom:

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.

Behandling:

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).

Farmakodynamik

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.

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 av Alzheimers sjukdom 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) 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 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	
	ITT grupp n = 365	Evaluerbar grupp n = 352
Placebogrupp	10%	10%
	18% *	18% *

		% effekt
Donepezilhydroklorid		
5 mg grupp		
Donepezilhydroklorid	21% *	22% **
10 mg grupp		

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

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

Farmakokinetik

Absorption:

Maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 3 till 4 timmar efter oral dos. Plasmakoncentrationerna och AUC stiger i proportion till dosen. Den terminala elimineringshalveringstiden är cirka 70 timmar, vilket innebär att administrering av upprepade dagliga doser resulterar i ett gradvis närmande till steady-state. Ungefärligt steady-state uppnås inom 3 veckor efter påbörjad behandling. När steady-state väl uppnåtts uppvisar plasmakoncentrationerna av donepezilhydroklorid och den relaterade farmakodynamiska aktiviteten liten variabilitet under dagens lopp. 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 dock ej återfunnits. Detta tyder på att donepezilhydroklorid och/eller dess metaboliter kan stanna kvar i kroppen under mer än 10 dagar.

Metabolism/Eliminering/utsöndring:

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 enkeldos 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.

Kön, ras och rökningssanamnes 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 överensstämmande med den för unga friska frivilliga.

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

Prekliniska uppgifter

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 Överdoserings).

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 mus.

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

Innehåll

Donepezil Sandoz 5 mg filmdragerad tablett innehåller 5 mg donepezilhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 19 mg laktos per tablett, 0,2 mg sojalecitin per tablett.

Donepezil Sandoz 10 mg filmdragerad tablett innehåller 10 mg donepezilhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 38 mg laktos per tablett, 0,4 mg sojalecitin per tablett.

Förteckning över hjälpämnen:

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, majsstärkelse, magnesiumstearat.

Tablettdragering:

5 mg:

Polyvinylalkohol, talk, titandioxid (E171), makrogol 3350, sojalecitin.

10 mg:

Polyvinylalkohol, talk, titandioxid (E171), makrogol 3350, sojalecitin, gul järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

6 månader efter det första öppnandet av HDPE tablettburk

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 5 mg Vit, rund (7 mm diameter) filmdragerad tablett

30 tablett(er) blister, 296:83, F

100 tablett(er) blister, 1027:48, F

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), 1222:59, F

100 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

Filmdragerad tablett 10 mg Gul, rund (9 mm diameter)

filmdragerad tablett med brytskåra.

100 tablett(er) blister, 381:49, F

250 tablett(er) burk (endast för dosdispensering), 1222:59, F

30 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

100 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*