

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Donepezilhydrochloride Ipca 5 mg filmomhulde tabletten
Donepezilhydrochloride Ipca 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 5 mg donepezilhydrochloride-monohydraat, overeenkomend met 4,56 mg donepezil.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 73,40 mg lactose.

Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 10 mg donepezilhydrochloride-monohydraat, overeenkomend met 9,12 mg donepezil.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 146,80 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten (5 mg)

Ongeveer 7,1 mm grote, witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met op de ene kant de aanduiding "C" en op de andere kant de aanduiding "7".

Filmomhulde tabletten (10 mg)

Ongeveer 8,6 mm grote, gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met op de ene kant de aanduiding "C" en op de andere kant de aanduiding "6".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Donepezilhydrochloride Ipca is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matig-ernstige vormen van de ziekte van Alzheimer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen/Ouderen:

Behandeling wordt gestart met 5 mg/dag (eenmaal daagse toediening). Donepezilhydrochloride Ipca dient oraal te worden ingenomen, 's avonds vlak voor het naar bed gaan. De dosering van 5 mg per dag moet ten minste één maand worden aangehouden om de eerste klinische responsen op de behandeling te kunnen beoordelen en om steady-state concentraties donepezilhydrochloride-monohydraat te bereiken. Na één maand wordt de behandeling met 5 mg/dag klinisch beoordeeld, waarna de dosering van Donepezilhydrochloride Ipca kan worden verhoogd tot 10 mg/dag (eenmaal daagse dosering). De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 10 mg. Hogere doses dan 10 mg/dag zijn niet in klinische trials onderzocht.

De behandeling dient te worden gestart door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van de ziekte van Alzheimer en dient onder toezicht van deze arts te worden uitgevoerd. De diagnose dient volgens geaccepteerde richtlijnen te worden gesteld (bijvoorbeeld DSM IV, ICD 10). Behandeling met

donepezil mag alleen worden gestart als er een zorgverlener beschikbaar is die regelmatig controleert of de patiënt het geneesmiddel inneemt. De onderhoudsbehandeling kan zo lang worden voortgezet als de patiënt er therapeutisch voordeel van blijft ondervinden. Daarom dient het klinische voordeel van donepezil regelmatig opnieuw te worden beoordeeld. Het staken van de behandeling dient te worden overwogen wanneer er geen tekenen meer aanwezig zijn van enig therapeutisch effect. De individuele respons op donepezil kan niet worden voorspeld.

Na het staken van de behandeling wordt een geleidelijke afname van de gunstige effecten van Donepezilhydrochloride Ipca gezien.

Nier- en leverfunctiestoornis:

Patiënten met een nierfunctiestoornis kunnen een zelfde doseringsschema volgen, omdat de klaring van donepezilhydrochloride-monohydraat door deze aandoening niet wordt beïnvloed.

Vanwege een mogelijk verhoogde blootstelling bij lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2) dient dosisverhoging te worden toegepast op basis van individuele verdraagbaarheid. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met ernstige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Donepezilhydrochloride Ipca wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Wijze van toediening

Donepezilhydrochloride Ipca dient oraal te worden ingenomen, 's avonds vlak voor het naar bed gaan.

4.3 Contra-indicaties

Donepezilhydrochloride filmomhulde tabletten zijn gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen), derivaten van piperidine, of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Donepezilhydrochloride Ipca bij patiënten met ernstige ziekte van Alzheimer, andere typen dementie en andere typen geheugenstoornissen (bijvoorbeeld leeftijdsgebonden afname van cognitieve functies) is niet onderzocht.

Anesthesie: Als cholinesteraseremmer zal Donepezilhydrochloride Ipca de spierontspanning van het type succinylcholine gedurende anesthesie waarschijnlijk versterken.

Cardiovasculaire condities: Cholinesteraseremmers kunnen, door hun farmacologische werking, vagotone effecten hebben op de hartslag (bijvoorbeeld bradycardie). Het potentieel voor deze werking kan in het bijzonder belangrijk zijn bij patiënten met brady-tachycardiesyndroom (sick-sinussyndroom) of andere supraventriculaire hartprikkelleidingsstoornissen, zoals sino-atriaal of atrioventriculair blok.

Er zijn meldingen geweest van syncope en toevallen. Bij het onderzoeken van deze patiënten dient de mogelijkheid van hartblok of lange sinuspauses te worden overwogen.

Er zijn postmarketingmeldingen geweest van verlenging van het QTc-interval en torsade de pointes (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een reeds bestaande of familiale voorgeschiedenis van QTc-verlenging, bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die het QTc-interval beïnvloeden, of bij patiënten met relevante reeds bestaande hartziekte (bijv. niet-gecompenseerd hartfalen, recent myocardinfarct, bradyaritmieën), of elektrolytenstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie). Klinische monitoring (ECG) kan nodig zijn.

Maagdarmstelselaandoeningen: Patiënten met een verhoogd risico om ulcera te ontwikkelen, bijvoorbeeld patiënten met een voorgeschiedenis met ulcera of patiënten die gelijktijdig niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) krijgen, dienen regelmatig gecontroleerd te worden op symptomen. In de beschikbare literatuur over klinisch onderzoek is echter geen stijging, ten opzichte van placebo, van de incidentie van maagzweren of maag-darmbloedingen beschreven.

Urogenitale aandoeningen: Hoewel dit niet is waargenomen in klinisch onderzoek met Donepezilhydrochloride tabletten, kunnen cholinomimetica obstructie van de blaasuitstroom veroorzaken.

Neurologische aandoeningen: Toevallen: Van cholinomimetica wordt aangenomen dat ze enig potentieel hebben om gegeneraliseerde convulsies te veroorzaken. Het optreden van toevallen kan echter ook een manifestatie van de ziekte van Alzheimer zijn.

Cholinomimetica kunnen potentieel extrapiramidale symptomen verergeren of induceren.

Neuroleptisch maligne syndroom (NMS): NMS, een potentieel levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, autonome instabiliteit, veranderd bewustzijn en verhoogde concentratie creatinekinase in het serum, is gemeld als zeer zelden voorkomend bij gebruik van donepezil, vooral bij patiënten die gelijktijdig ook antipsychotica krijgen. Extra tekenen kunnen bestaan uit myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Als een patiënt tekenen en symptomen ontwikkelt die kunnen wijzen op NMS, of onverklaarde hoge koorts krijgt zonder andere klinische manifestaties van NMS, dient de behandeling te worden gestaakt.

Longaandoeningen: Cholinesteraseremmers dienen, vanwege hun cholinomimetische werking, behoedzaam te worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van astma of obstructieve longziekte.

Gelijktijdige toediening van Donepezilhydrochloride Ipca met andere acetylcholinesteraseremmers, of agonisten of antagonist van het cholinerge systeem dient te worden vermeden.

Ernstige leverfunctiestoornis: Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Mortaliteit in klinische trials naar vasculaire dementie

Er zijn drie klinische trials met een duur van 6 maanden uitgevoerd waarin personen werden onderzocht die voldeden aan de NINDS-AIREN-criteria voor waarschijnlijke of mogelijke vasculaire dementie (VaD). De NINDS-AIREN-criteria zijn opgesteld om patiënten te identificeren bij wie de dementie uitsluitend vasculaire oorzaken lijkt te hebben en om patiënten met de ziekte van Alzheimer uit te sluiten. In het eerste onderzoek bedroegen de mortaliteitspercentages met 5 mg donepezilhydrochloride-monohydraat 2/198 (1,0%), met 10 mg donepezilhydrochloride-monohydraat 5/206 (2,4%) en met placebo 7/199 (3,5%). In het tweede onderzoek bedroegen de mortaliteitspercentages met 5 mg donepezilhydrochloride-monohydraat 4/208 (1,9%), met 10 mg donepezilhydrochloride-monohydraat 3/215 (1,4%) en met placebo 1/193 (0,5%). In het derde onderzoek bedroegen de mortaliteitspercentages met 5 mg donepezilhydrochloride-monohydraat 11/648 (1,7%) en met placebo 0/326 (0%). Het mortaliteitspercentage was voor de drie gecombineerde VaD-onderzoeken in de donepezilhydrochloridegroep (1,7%) numeriek hoger dan in de placebogroep (1,1%), maar dit verschil was niet statistisch significant. De meeste overlijdensgevallen van patiënten die donepezilhydrochloride of placebo namen, blijken te zijn veroorzaakt door verschillende vasculaire problemen, die in deze groep ouderen met onderliggende vaatziekte kunnen worden verwacht. Een analyse van alle ernstige, niet-fatale en fatale vasculaire incidenten liet geen verschil

zien tussen het percentage dat voorkwam in de donepezilhydrochloridegroep en dat in de placebogroep.

In samengevoegde onderzoeken naar de ziekte van Alzheimer (n=4146), en ook wanneer deze onderzoeken werden samengevoegd met andere onderzoeken naar dementie, waaronder onderzoeken naar vasculaire dementie (totaal n=6888), was het mortaliteitspercentage in de placebogroepen numeriek hoger dan dat in de donepezilhydrochloridegroepen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gevalen van verlenging van het QTc-interval en torsade de pointes zijn gemeld voor donepezil. Voorzichtigheid is geboden wanneer donepezil wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen en klinische monitoring (ECG) kan nodig zijn. Voorbeelden zijn:

Klasse IA antiaritmica (bijv. kinidine)

Klasse III anti-aritmica (bijv. amiodaron, sotalol)

Bepaalde antidepressiva (bijv. citalopram, escitalopram, amitriptyline)

Andere antipsychotica (bijv. fenothiazinederivaten, sertindol, pimozide, ziprasidon)

Bepaalde antibiotica (bijv. claritromycine, erytromycine, levofloxacin, moxifloxacin)

Donepezilhydrochloride-monohydraat en/of zijn metabolieten remmen de metabolisering van theofylline, warfarine, cimetidine of digoxine in mensen niet. De metabolisering van donepezilhydrochloride-monohydraat wordt niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van digoxine of cimetidine. In *in vitro* onderzoek is aangetoond dat de cytochroom P450-iso-enzymen 3A4 en, in mindere mate, 2D6 betrokken zijn bij de metabolisering van donepezil. In onderzoek naar geneesmiddeleninteracties, die *in vitro* werden uitgevoerd, is aangetoond dat ketoconazol en kinidine, remmers van respectievelijk CYP3A4 en 2D6, de metabolisering van donepezil remmen. Daarom zouden deze en andere CYP3A4-remmers, zoals itraconazol en erytromycine, en CYP2D6-remmers, zoals fluoxetine, de metabolisering van donepezil kunnen remmen. In een onderzoek met gezonde vrijwilligers verhoogde ketoconazol de gemiddelde concentraties donepezil met ongeveer 30%. Enzyminductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine en alcohol, kunnen de concentraties donepezil verlagen. Omdat de grootte van een remmend of inducerend effect onbekend is, dienen dergelijke combinaties van geneesmiddelen behoedzaam te worden gebruikt. Donepezilhydrochloride-monohydraat heeft het potentieel om geneesmiddelen met anticholinerge werking te beïnvloeden. Er is ook een potentieel voor synergistische werking met gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen zoals succinylcholine, andere neuromusculaire blokkers of cholinerge agonisten of bètablokkers die effect hebben op de hartprikkelleiding.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn geen bruikbare gegevens over het gebruik van donepezil bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is geen teratogeen effect gebleken, maar wel peri- en postnatale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Donepezilhydrochloride filmomhulde tabletten mogen niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding:

Donepezil wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Het is niet bekend of donepezilhydrochloride-monohydraat in de moedermelk van mensen wordt uitgescheiden en er is geen onderzoek uitgevoerd

bij vrouwen die borstvoeding geven. Daarom mogen vrouwen die donepezil innemen geen borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Donepezil heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Dementie kan leiden tot een verminderde rijvaardigheid of kan het vermogen om machines te bedienen aantasten. Bovendien kan donepezil vermoeidheid, duizeligheid en spierkrampen veroorzaken, vooral wanneer de dosering wordt gestart of verhoogd. De behandelend arts moet routinematig het vermogen van met donepezilhydrochloride-monohydraat behandelde patiënten om te blijven rijden of complexe machines te bedienen, evalueren.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn diarree, spierkrampen, vermoeidheid, misselijkheid, braken en slaperigheid.

Bijwerkingen die vaker dan als een geïsoleerd geval zijn gemeld, worden hieronder weergegeven per systeem/ orgaanklasse en per frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/or gaanklasse	Zeer Vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Frequentie niet bekend:
Infecties en parasitaire aandoening en		Verkoudhei d				
Voedings- en stofwisselin gsstoornisse n		Anorexie				
Psychische stoornissen		Hallucinat ies** Agitatie** Agressief gedrag** Ongewone dromen en nachtmerrie s**				
Zenuwstels elaandoenin gen		Syncope* Duizelighei d Slaperighe id	Toevallen*	Extrapirami dale symptomen	Neuroleptis ch maligne syndroom	

Hartaandoeningen			Bradycardie	Sino-atriaal blok Atrioventriculaire blok		Polymorfe ventriculaire tachycardie inclusief Torsade de Pointes; QT-interval op electrocardiogram verlengd
Maagdarms telseandoeningen	Diarree Misselijkheid	Braken Buikklachten	Gastro-intestinale hemorragie Maag- en duodenumzweren			
Lever- en galaandoeningen				Leverdysfunctie, waaronder hepatitis***		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Pruritus				
Skeletspiers tsel- en bindweefsel aandoeningen		Spierkrampen			Rhabdomyolyse****	
Nier- en urineweg aandoeningen		Urine-incontinentie				
Algemene aandoeningen en toedienings plaatsstoornissen	Hoofdpijn	Vermoeidheid Pijn				
Onderzoek en			Lichte stijging van de serumconcentratie creatinekinase in de spier			
Letsels, intoxicaties en verrichtings complicaties		Ongeval inclusief vallen				

**Bij het onderzoeken van patiënten vanwege syncope of toeval dient de mogelijkheid van hartblok of lange sinuspauses te worden overwogen (zie rubriek 4.4)*

***Bij meldingen van hallucinaties, ongewone dromen, nachtmerries, agitatie en agressief gedrag verdwenen deze bijwerkingen na dosisverlaging of staken van de behandeling.*

****In gevallen van onverklaarde leverdysfunctie dient te worden overwogen om te stoppen met het innemen van donepezilhydrochloride tabletten.*

***** Rhabdomyolyse gemeld optreden onafhankelijk van maligne neurolepticasyndroom en in nauw tijdsgebonden samenhang met donepezil inleiding of verhoging van de dosis.*

4.9 Overdosering

De geschatte mediane letale dosis donepezilhydrochloride-monohydraat bedraagt na toediening van een enkele orale dosis bij muizen en ratten respectievelijk 45 en 32 mg/kg, of ongeveer 225 en 160 maal de maximale aanbevolen dosis voor mensen van 10 mg/dag. Dosisafhankelijke tekenen van cholinerge stimulatie zijn bij dieren waargenomen en bestonden uit verminderde spontane beweging, buikligging, wankelende gang, tranenvloed, klonische convulsies, ademhalingsdepressie, speekselvloed, miose, fasciculatie en verlaagde temperatuur van het lichaamsoppervlak.

Overdosering met cholinesteraseremmers kan leiden tot cholinerge crisis, gekenmerkt door ernstige misselijkheid, braken, speekselvloed, transpireren, bradycardie, hypotensie, ademhalingsdepressie, collaps en convulsies. Toenemende spierzwakte kan voorkomen, met als mogelijk gevolg overlijden wanneer er ademhalingsspieren bij betrokken zijn.

Zoals in alle gevallen van overdosering dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden toegepast. Tertiaire anticholinergica, zoals atropine, kunnen bij overdosering met Donepezil als antidotum worden gebruikt. Intraveneus toegediend atropinesulfaat, getitreerd op geleide van effect, wordt aanbevolen: een startdosis van 1,0 tot 2,0 mg IV, met vervolgdoses op basis van de klinische respons. Atypische responsen in bloeddruk en hartslag zijn gemeld bij andere cholinomimetica, wanneer deze gelijktijdig met quaternaire anticholinergica, zoals glycopyrrolaat, werden gegeven. Het is niet bekend of donepezilhydrochloride-monohydraat en/of de metaboliëten ervan met behulp van dialyse (hemodialyse, peritoneale dialyse of hemofiltratie) kunnen worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen tegen dementie; anticholinesterase.

ATC-code: N06DA02.

Donepezilhydrochloride-monohydraat is een specifieke en reversibele remmer van acetylcholinesterase, de belangrijkste cholinesterase in de hersenen. De remmende werking van donepezilhydrochloride-monohydraat *in vitro* is op dit enzym meer dan 1000 maal sterker dan op butyrylcholinesterase, een enzym dat voornamelijk buiten het centrale zenuwstelsel aanwezig is.

Ziekte van Alzheimer

Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer die deelnamen aan klinische trials, leidde de toediening van enkelvoudige dagelijkse doses Donepezil van 5 mg of 10 mg tot een steady-state remming van de activiteit van acetylcholinesterase (gemeten in erythrocytenmembranen) van respectievelijk 63,6% en 77,3%, gemeten na toediening. Het is aangetoond dat de remming van acetylcholinesterase (AChE) door donepezilhydrochloride-monohydraat in rode bloedcellen correleert met veranderingen in de ADAS-Cog-schaal, een sensitieve schaal waarmee geselecteerde aspecten van cognitie worden

gemeten. Het potentieel van donepezilhydrochloride-monohydraat om het verloop van de onderliggende neuropathologie te beïnvloeden is niet onderzocht. Het is dus niet te zeggen of donepezilhydrochloride-monohydraat enig effect heeft op de progressie van de ziekte.

De werkzaamheid van behandeling met Donepezil is onderzocht in vier placebogecontroleerde trials, 2 trials met een duur van 6 maanden en 2 trials met een duur van 1 jaar.

In de 6 maanden durende klinische trial is aan het eind van de behandeling met donepezil een analyse uitgevoerd met een combinatie van drie werkzaamheidscriteria: de ADAS-Cog-schaal (een maat voor de cognitieve functies), de CIBIC-plus-schaal (Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input) (een maat voor het globale functioneren) en de IADL-subschaal (Instrumentele Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen) van de CDR-schaal (Clinical Dementia Rating) (een maat voor capaciteiten in het gemeenschapsleven, thuis, hobby's en persoonlijke verzorging).

De patiënten die voldeden aan de hieronder genoemde criteria werden gezien als patiënten die op de behandeling reageerden.

Respons verbetering van de ADAS-Cog-score met ten minste 4 punten

=

Geen verslechtering van de CIBIC-score +

Geen verslechtering van Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

	% Respons	
	Intentie om te behandelen populatie (ITT) n=365	Evalueerbare populatie n=352
Placebogroep	10%	10%
Groep met Donepezilhydrochloride 5 mg filmomhulde tabletten	18%*	18%*
Groep met Donepezilhydrochloride 10 mg filmomhulde tabletten	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezilhydrochloride filmomhulde tabletten gaven een dosisafhankelijke, statistisch significante stijging van het percentage patiënten die als responders op de behandeling werden beschouwd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 3 tot 4 uur na orale toediening bereikt. Plasmaconcentraties en het oppervlak onder de curve (AUC) stijgen evenredig met de dosis. De terminale dispositiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 70 uur, dus toediening van meerdere eenmaal daagse doses leidt tot een geleidelijke nadering tot steady-state. De steady-state benadering wordt binnen 3 weken na het instellen van de behandeling bereikt. Wanneer steady-state eenmaal is bereikt, vertonen de plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride-monohydraat en de hieraan gerelateerde farmacodynamische activiteit weinig variabiliteit over het verloop van de dag.

Voedsel had geen invloed op de absorptie van donepezilhydrochloride-monohydraat.

Distributie: Donepezilhydrochloride-monohydraat is voor ongeveer 95% gebonden aan humane plasma-eiwitten. De mate van binding van de werkzame metaboliet 6-O-desmethyldonepezil aan plasma-eiwitten is niet bekend. De distributie van donepezilhydrochloride-monohydraat over verschillende lichaamsweefsels is niet met afdoende resultaten onderzocht. In een balansonderzoek dat

werd uitgevoerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers, werd echter 240 uur na toediening van een enkele dosis van 5 mg ¹⁴C-gelabeld donepezilhydrochloride-monohydraat ongeveer 28% van het gelabelde donepezilhydrochloride-monohydraat niet teruggevonden. Dit suggereert dat donepezilhydrochloride-monohydraat en/of zijn metabolieten gedurende meer dan 10 dagen in het lichaam aanwezig kunnen blijven.

Metabolisering/Uitscheiding: Donepezilhydrochloride-monohydraat wordt zowel onveranderd in de urine uitgescheiden als door het cytochroom P450-systeem gemetaboliseerd tot meerdere metabolieten, die niet allemaal geïdentificeerd zijn. Na toediening van een enkele dosis van 5 mg ¹⁴C-gelabeld donepezilhydrochloride-monohydraat was de radioactiviteit in plasma, uitgedrukt als percentage van de toegediende dosis, voornamelijk aanwezig in de vorm van onveranderd donepezilhydrochloride (30%), 6-O-desmethyldonepezil (11% - de enige metaboliet met een werking die vergelijkbaar is met die van donepezilhydrochloride), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5-O-desmethyldonepezil (7%) en het glucuronideconjugaat van 5-O-desmethyldonepezil (3%). Ongeveer 57% van de totale toegediende radioactiviteit werd in de urine teruggevonden (17% als onveranderd donepezil) en 14,5% werd in de feces teruggevonden, wat erop wijst dat biotransformatie en uitscheiding in de urine de primaire eliminatieroutes zijn. Er zijn geen bevindingen die wijzen op enterohepatische hercirculatie van donepezilhydrochloride-monohydraat en/of metabolieten daarvan.

De plasmaconcentraties van donepezil nemen af met een halfwaardetijd van ongeveer 70 uur.

Geslacht, ras en voorgeschiedenis met betrekking tot roken hebben geen klinisch significante invloed op de plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride-monohydraat. De farmacokinetiek van donepezil is niet formeel onderzocht bij gezonde oudere proefpersonen of bij patiënten met de ziekte van Alzheimer of vasculaire dementie. De gemiddelde plasmaconcentraties bij patiënten kwamen echter nauw overeen met die bij jonge, gezonde vrijwilligers.

Patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis hadden verhoogde concentraties donepezil bij steady-state, een met 48% verhoogde gemiddelde AUC-waarde en een met 39% verhoogde gemiddelde C_{max} (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uitgebreid experimenteel dieronderzoek heeft aangetoond dat deze verbinding weinig andere effecten veroorzaakt dan de beoogde farmacologische effecten, die consistent zijn met de werking als cholinerge stimulator (zie rubriek 4.9). Donepezil is niet mutageen in mutatie-assays in bacteriën en zoogdiercellen. Er werden *in vitro* enkele clastogene effecten waargenomen bij concentraties die duidelijk toxisch waren voor de cellen en die meer dan 3000 maal hoger waren dan de steady-state-plasmaconcentraties. Er werden geen clastogene of andere genotoxische effecten waargenomen in het *in vivo* muizen-micronucleusmodel. Er zijn in langetermijn-carcinogeniciteitsonderzoek in ratten en muizen geen bewijzen gevonden van oncogeen potentieel.

Donepezilhydrochloride-monohydraat had geen invloed op de vruchtbaarheid bij de rat. Het was niet teratogeen bij ratten of bij konijnen. Na toediening aan drachtige ratten in doses die 50 maal hoger waren dan de bij de mens aanbevolen dosering, had het echter een licht effect op het aantal doodgeboorten en op de overleving van de pasgeboren jongen (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactose

Microkristallijne cellulose

Gedroogd maïszetmeel

Hydroxypropylcellulose
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling:

HPMC/Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Gezuiverde talk
Polyethyleenglycol (6000)
Geel ijzer(III)oxide (E172) (alleen 10 mg)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (doorzichtig, met PVDC gecoat PVC/aluminium)
Verpakkingsgrootten: 28, 50, 56 en 98 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipca Produtos Farmaceuticos Unipessoal Lda
Rua Jose Nogueira Vaz, Lote 104-Lj Esq
2625-099 Povoia de Santa Iria
Portugal

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 111596
RVG 111597

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2013
Datum van laatste verlenging: 5 april 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 11 mei 2022