

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Donepezil KRKA 5 mg filmomhulde tabletten
Donepezil KRKA 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Donepezil KRKA 5 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg donepezilhydrochloride (als monohydraat), overeenkomend met 4,56 mg donepezil.

Donepezil KRKA 10 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg donepezilhydrochloride (als monohydraat), overeenkomend met 9,12 mg donepezil.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

5 mg filmomhulde tabletten: witte tot bijna witte, afgeronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 7 mm.

10 mg filmomhulde tabletten: geelachtig bruine, afgeronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Donepezil KRKA is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van lichte tot matig-ernstige vormen van alzheimerdementie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen/ouderen

De startdosering is 5 mg (toegediend als één enkele dosis) donepezil per dag. De dosis van 5 mg/dag dient minstens een maand te worden aangehouden, teneinde de eerste klinische reacties op de behandeling te kunnen evalueren en de steady-stateconcentraties van donepezilhydrochloride te bereiken. Afhankelijk van de klinische evaluatie van de behandeling na toediening van 5 mg/dag gedurende een maand kan de dosis van Donepezil Krka verhoogd worden tot 10 mg/dag (eenmaal daagse toediening). De maximale aanbevolen dagdosering bedraagt 10 mg. Doses van meer dan 10 mg per dag zijn niet onderzocht in klinische studies.

De behandeling moet worden gestart en gesuperviseerd door een arts die ervaring heeft met de

PI_Text041277 1	- Updated:	Page 2 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

diagnose en behandeling van alzheimerdementie. De diagnose moet worden gesteld op basis van aanvaarde richtlijnen (bv. DSM-IV, ICD-10). Een behandeling met donepezil mag alleen worden gestart als een zorgverlener beschikbaar is die regelmatig zal toezien op het gebruik van het geneesmiddel door de patiënt. Een onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt er therapeutisch voordeel bij heeft. Daarom moet het klinische voordeel van donepezil regelmatig opnieuw worden geëvalueerd. Stopzetting moet worden overwogen als er niet langer bewijzen van een therapeutisch effect zijn. De individuele respons op donepezil kan niet worden voorspeld.

Na stopzetting van de behandeling treedt geleidelijke afname van de gunstige effecten van donepezil op.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Aangezien de klaring van donepezilhydrochloride bij een verminderde nierfunctie niet beïnvloed wordt, kan voor patiënten met deze aandoening een vergelijkbaar doseringsschema worden toegepast.

Door een mogelijke verhoogde blootstelling bij een lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2) moet de dosis worden verhoogd volgens de individuele tolerantie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Donepezil KRKA wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Donepezil KRKA moet oraal worden ingenomen, 's avonds, net voor het slapengaan. In geval van slaapafwijkingen, waaronder abnormale dromen, nachtmerries of insomnia (zie rubriek 4.8), kan inname van Donepezil KRKA 's ochtends worden overwogen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, piperidinederivaten, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van donepezil bij patiënten met ernstige alzheimerdementie, andere vormen van dementie of andere geheugenstoornissen (bv. leeftijdsgebonden cognitieve achteruitgang) werd niet onderzocht.

Anesthesie

Als cholinesteraseremmer zal donepezil de spierontspanning door succinylcholine gedurende anesthesie waarschijnlijk versterken.

Hart- en vaataandoeningen

Vanwege hun farmacologische werking kunnen cholinesteraseremmers vagotone effecten uitoefenen op het hartritme (bijvoorbeeld bradycardie). Het potentieel voor deze werking kan bijzonder belangrijk zijn bij patiënten met 'sick-sinus'-syndroom of andere supraventriculaire hartgeleidingsstoornissen, zoals sinoatriaal of atrioventriculair blok.

Er zijn meldingen geweest van syncope en epileptische aanvallen. Bij het onderzoek van dergelijke patiënten moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van hartblok of lange sinuspauzes.

PI_Text041277 1	- Updated:	Page 3 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Er zijn na het in de handel brengen meldingen 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 bestaande of familiale voorgeschiedenis van QTc-verlenging, bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die het QTc-interval beïnvloeden, en bij patiënten met een relevante al bestaande hartziekte (bv. niet-gecompenseerd hartfalen, recent hartinfarct, bradyaritmieën) of elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie). Klinische monitoring (ECG) kan noodzakelijk zijn.

Maag-darmstelselaandoeningen

Patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van ulcera, bijvoorbeeld met een voorgeschiedenis van ulcera of die tegelijkertijd niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) toegediend krijgen, dienen van dichtbij gevolgd te worden voor mogelijke symptomen. Toch wezen de klinische studies met donepezil niet op een toename van de incidentie van peptische ulcera of gastro-intestinale bloedingen in vergelijking met placebo.

Urogenitale aandoeningen

Alhoewel dit niet is waargenomen in klinische studies met donepezil, kunnen parasymphaticomimetica (cholinergica) obstructie van de blaasleiding veroorzaken.

Zenuwstelselaandoeningen

Epileptische aanvallen: Van parasymphaticomimetica (cholinergica) wordt aangenomen dat deze het potentieel hebben om gegeneraliseerde convulsies op te wekken. Epileptische activiteit kan echter ook een manifestatie van de ziekte van Alzheimer zijn.

Parasymphaticomimetica (cholinergica) kunnen mogelijk extrapiramidale symptomen verergeren of induceren

Neuroleptisch maligne syndroom (NMS)

NMS, mogelijk een levensbedreigende aandoening gekenmerkt door hyperthermie, musculaire rigiditeit, autonome functiestoornissen, bewustzijnsverandering en verhoogde serum creatinekinasespiegels is gemeld zeer zelden voor te komen in associatie met donepezil, in het bijzonder bij patiënten die ook gelijktijdig antipsychotica kregen.. Bijkomende tekenen kunnen myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen zijn. Wanneer bij een patiënt tekenen en verschijnselen optreden die duiden op NMS, of onverklaarbare hoge koorts zonder bijkomende klinische verschijnselen van NMS, dient de behandeling te worden stopgezet.

Longaandoeningen

Vanwege hun parasymphaticomimetische (cholinergische) werking dienen cholinesteraseremmers met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van astma of obstructieve longziekte.

Gelijktijdige toediening van Donepezil KRKA met andere acetylcholinesteraseremmers, agonisten of antagonist van het cholinergisch systeem, moet worden vermeden.

Ernstige leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Mortaliteit in klinische studies naar vasculaire demintie

Er werden drie klinische studies van 6 maanden uitgevoerd met proefpersonen die voldeden aan de NINDS-AIREN-criteria voor waarschijnlijke of mogelijke vasculaire demintie (VaD). De NINDS-AIREN-criteria zijn ontwikkeld om patiënten te identificeren met demintie die alleen aan vasculaire oorzaken te wijten lijkt te zijn en om patiënten met de ziekte van Alzheimer uit te sluiten. In de eerste

PI_Text041277 1	- Updated:	Page 4 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

studie was het sterftecijfer 2/198 (1,0%) met donepezilhydrochloride 5 mg, 5/206 (2,4%) met donepezilhydrochloride 10 mg en 7/199 (3,5%) met placebo. In de tweede studie was het sterftecijfer 4/208 (1,9%) met donepezilhydrochloride 5 mg, 3/215 (1,4%) met donepezilhydrochloride 10 mg en 1/193 (0,5%) met placebo. In de derde studie was het sterftecijfer 11/648 (1,7%) met donepezilhydrochloride 5 mg en 0/326 (0%) met placebo. Het sterftecijfer voor de drie VaD-studies samen was in de donepezilhydrochloridegroep (1,7%) numeriek hoger dan in de placebogroep (1,1%), maar dat verschil was niet statistisch significant. De meeste overlijdens bij patiënten die donepezilhydrochloride of placebo innemen, lijken voort te vloeien uit verschillende vasculaire oorzaken. Dat kan worden verwacht in deze populatie van ouderen met onderliggende vasculaire aandoeningen. Uit een analyse van alle ernstige niet-fatale en fatale vasculaire voorvallen bleek geen verschil in de mate van voorkomen in de donepezilhydrochloridegroep in vergelijking met de placebogroep.

In gepoolde studies naar de ziekte van Alzheimer (n = 4146) en als deze studies naar de ziekte van Alzheimer werden gepoold met andere studies naar dementie, met inbegrip van studies naar vasculaire dementie (totale n = 6888), was het sterftecijfer in de placebogroepen numeriek hoger dan dat in de donepezilhydrochloridegroepen.

Donepezil KRKA bevat lactose.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Donepezilhydrochloride en/of elk van zijn metabolieten inhiberen niet het metabolisme van theofylline, warfarine, cimetidine of digoxine bij de mens. Het metabolisme van donepezilhydrochloride wordt niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van digoxine of cimetidine. In-vitrostudies toonden aan dat de cytochroom P450 iso-enzymen 3A4, en in mindere mate 2D6, een rol spelen in het metabolisme van donepezil. Geneesmiddelinteractiestudies *in vitro* tonen aan dat ketoconazol en kinidine, inhibitoren van respectievelijk CYP3A4 en -2D6, het metabolisme van donepezil remmen. Daarom zouden deze en andere CYP3A4-inhibitoren, zoals itraconazol en erytromycine, en CYP2D6-inhibitoren, zoals fluoxetine, het metabolisme van donepezil kunnen remmen. In een studie bij gezonde vrijwilligers verhoogde ketoconazol de gemiddelde donepezilconcentraties met ongeveer 30%. Enzyminductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine en alcohol, kunnen de donepezilconcentraties verlagen. Aangezien de omvang van een inhiberend of inducerend effect onbekend is, dienen dergelijke geneesmiddelcombinaties met voorzichtigheid te worden gebruikt. Donepezilhydrochloride kan met geneesmiddelen met anticholinerge activiteit interfereren. Er kan ook synergetische activiteit optreden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen als succinylcholine, andere neuromusculaire blokkers of cholinerge agonisten of bètablokkers, die een effect hebben op de hartgeleiding.

Er zijn voor donepezil gevallen van verlenging van het QTc-interval en Torsade de Pointes gemeld. 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 noodzakelijk zijn. Enkele voorbeelden:

- klasse Ia-antiarritmica (bv. kinidine);
- klasse III-antiarritmica (bv. amiodaron, sotalol);
- bepaalde antidepressiva (bv. citalopram, escitalopram, amitriptyline);
- andere antipsychotica (bv. fenothiazinederivaten, sertindol, pimozide, ziprasidon);
- bepaalde antibiotica (bv. claritromycine, erytromycine, levofloxacin, moxifloxacin).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

PI_Text041277 1	- Updated:	Page 5 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende 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 “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend.

Donepezil mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Donepezil wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Het is niet bekend of donepezilhydrochloride in de moedermelk wordt uitgescheiden en er zijn geen studies verricht met vrouwen die borstvoeding geven. Daarom mogen vrouwen die donepezil innemen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Bij dierstudies werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn echter geen adequate gegevens met betrekking tot de effecten op de vruchtbaarheid bij mensen.

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

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

Dementie kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen aantasten. Verder kan donepezil vermoeidheid, duizeligheid en spierkrampen veroorzaken, vooral bij het instellen of verhogen van de dosis. De behandelend arts dient routinematig het vermogen van patiënten onder behandeling met donepezil om te blijven rijden of complexe machines te bedienen te evalueren.

4.8 Bijwerkingen

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

De bijwerkingen die werden gemeld als zijnde frequenter dan een geïsoleerd geval, worden hieronder weergegeven gerangschikt op systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>		Verkoudheid				
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>		Anorexie				
<i>Psychische stoornissen</i>		Hallucinaties**				Verhoogd libido,

PI_Text041277 1	- Updated:	Page 6 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

		Agitatie** Agressief gedrag** Abnormale dromen en nachtmerrie s**				hyperseksualiteit
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>		Syncope* Duizeligheid Slapeloosheid	Epilepsieaanvallen*	Extrapiramidale symptomen	Neuroleptisch maligne syndroom	Pleurothotonus (Pisa- syndroom)
<i>Hartaandoeningen</i>			Bradycardie	Sinoatriaal blok Atrioventriculair blok		Polymorfe ventriculaire tachycardie met inbegrip van Torsade de Pointes; verlengd QT- interval op elektrocardiogram
<i>Maagdarms- aandoeningen</i>	Diarree Misselijkheid	Braken Abdominale klachten	Maag- darmbloeding Maag- en duodenum ulcera Speeksel hypersecretie			
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				Leverdisfunctie inclusief hepatitis** *		
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>		Huiduitslag Pruritus				
<i>Skeletspier- aandoeningen</i>		Spierkrampen			Rabdomyolyse ****	
<i>Nier- en urine- aandoeningen</i>		Urine- incontinentie				
<i>Algemene aandoeningen</i>	Hoofdpijn	Vermoeidheid Pijn				

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<i>toedieningsp laats- stoornissen</i>						
<i>Onderzoeken</i>			Kleine stijging van de serum- concentrati e van spiercreati nine- kinase			
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties</i>		Ongeval met inbegrip van valincident en				

- * Bij patiënten die worden onderzocht wegens een syncope of een epilepsieaanval, moet worden gedacht aan de mogelijkheid van een hartblok of lange sinusale pauzes (zie rubriek 4.4).
- ** Er zijn gevallen gerapporteerd van hallucinaties, abnormale dromen en nachtmerries, agitatie en agressief gedrag, die verdwenen na verlaging van de dosering of stopzetting van de behandeling.
- *** In geval van een onverklaarde leverdisfunctie moet de stopzetting van donepezil worden overwogen.
- **** Optreden van rbdomyolyse is gemeld onafhankelijk van neuroleptisch maligne syndroom en in nauwe tijdelijke associatie met het initiëren van donepezil of verhoging van de dosis.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

De geschatte mediane letale dosis van donepezilhydrochloride na toediening van één enkele orale dosis aan muizen en ratten bedraagt respectievelijk 45 en 32 mg/kg, of ongeveer 225 en 160 maal de maximale aanbevolen humane dosis van 10 mg per dag. Dosisgerelateerde signalen van cholinergische stimulatie werden waargenomen bij dieren en omvatten een verminderde spontane beweging, buikligging, wankelende tred, tranenvloed, klonische convulsies, ademhalingsdepressie, speekselvloed, miosis, fasciculatie en daling van de oppervlaktetemperatuur van het lichaam.

PI_Text041277 1	- Updated:	Page 8 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Overdosering met cholinesteraseremmers kan resulteren in een cholinerge crisis, gekenmerkt door ernstige misselijkheid, braken, speekselvloed, zweten, bradycardie, hypotensie, ademhalingsdepressie, collaps en convulsies. Toenemende spierzwakte is mogelijk en kan fataal zijn indien de ademhalingspijpen aangetast zijn.

Behandeling

Zoals in elk geval van overdosering dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen. Tertiaire anticholinergica, zoals atropine, kunnen als antidotum gebruikt worden in geval van overdosering met Donepezil KRKA. Intraveneus atropinesulfaat, getitreerd naar effect, is aanbevolen: een aanvangsdosis van 1,0 à 2,0 mg intraveneus en de daaropvolgende doses op basis van de klinische reactie. Atypische reacties van bloeddruk en hartritme zijn gemeld met andere parasympathicomimetica (cholinergica) wanneer deze gelijktijdig werden toegediend met quaternaire anticholinergica, zoals glycopyrronium. Het is niet bekend of donepezilhydrochloride en/of zijn metabolieten kunnen worden verwijderd door dialyse (hemodialyse, peritoneale dialyse of hemofiltratie).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen tegen dementie, anticholinesterase, ATC-code: N06DA02

Werkingsmechanisme

Donepezilhydrochloride is een specifieke en reversibele remmer van acetylcholinesterase, het belangrijkste cholinesterase in de hersenen. Donepezilhydrochloride is *in vitro* een meer dan 1000 maal krachtigere remmer van dit enzym dan van butyrylcholinesterase, een enzym dat vooral buiten het centraal zenuwstelsel aanwezig is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Alzheimerdementie

Bij patiënten met alzheimerdementie die deelnamen aan klinische studies, resulteerde de toediening van doses van 5 mg of 10 mg Donepezil KRKA eenmaal daags in remming van de acetylcholinesterase-activiteit bij steady state (gemeten in de erythrocytmembranen) van respectievelijk 63,6% en 77,3%, gemeten na de toediening. De inhibitie van acetylcholinesterase (AChE) in de rode bloedcellen door donepezilhydrochloride bleek te correleren met veranderingen in de ADAS-Cog, een gevoelige schaal die geselecteerde aspecten van cognitie meet. Het potentieel van donepezilhydrochloride om het verloop van de onderliggende neuropathologie te wijzigen, is niet onderzocht. Er zijn dus geen aanwijzingen dat donepezil enig effect uitoefent op de progressie van de ziekte.

De doeltreffendheid van een behandeling met donepezil werd onderzocht in vier placebogecontroleerde studies, twee studies die zes maanden duurden en twee studies die een jaar duurden.

In de klinische studie van zes maanden werd een analyse uitgevoerd bij de stopzetting van de behandeling met donepezil met behulp van een combinatie van drie werkzaamheidscriteria: de ADAS-Cog (een meting van de cognitieve prestaties), de *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* (een maat voor het algemene functioneren) en de *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale* (een maat voor de vaardigheden bij activiteiten in de

PI_Text041277 1	- Updated:	Page 9 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

gemeenschap en thuis, bij hobby's en de persoonlijke verzorging).

Patiënten die aan de hieronder opgesomde criteria voldeden, werden als responders op de behandeling beschouwd.

Respons = Verbetering in de ADAS-Cog met minstens 4 punten
 Geen achteruitgang in de CIBIC+
 Geen achteruitgang in de *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale*.

	% Respons	
	ITT-populatie (intentie tot behandelen) n=365	Evalueerbare populatie n=352
Placebogroep	10%	10%
Donepezil 5 mg-groep	18%*	18%*
Donepezil 10 mg-groep	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

Donepezil veroorzaakte een dosisafhankelijke, statistisch significante toename in het percentage patiënten die als responders op de behandeling werden beschouwd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 3 tot 4 uur na orale toediening bereikt. De plasmaconcentraties en de oppervlakte onder de curve stijgen evenredig met de dosis. De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 70 uur; de toediening van meerdere enkelvoudige doses per dag resulteert in een geleidelijk bereiken van de steady state. Steady state wordt benaderd binnen 3 weken na het instellen van de behandeling. Eenmaal bij steady state vertonen de plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride en de daaraan gerelateerde farmacodynamische activiteit weinig variabiliteit gedurende de dag.

Voedsel had geen invloed op de absorptie van donepezilhydrochloride.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van donepezilhydrochloride bij de mens bedraagt ongeveer 95%. De plasma-eiwitbinding van de werkzame metabooliet 6-O-desmethyldonepezil is niet bekend. De distributie van donepezilhydrochloride in verschillende lichaamsweefsels werd niet afdoende bestudeerd. In een massabalansonderzoek bij gezonde mannelijke vrijwilligers werd echter 240 uur na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 mg ¹⁴C-gemerkte donepezilhydrochloride ongeveer 28% van de merkstof niet teruggevonden. Dat wijst erop dat donepezilhydrochloride en/of zijn metaboolieten meer dan 10 dagen in het lichaam kunnen blijven.

Biotransformatie/eliminatie

Donepezilhydrochloride wordt zowel in ongewijzigde vorm uitgescheiden met de urine als door het cytochroom P450 systeem gemetaboliseerd in talrijke metaboolieten, die niet allemaal geïdentificeerd werden. Na de toediening van een enkelvoudige dosis van 5 mg ¹⁴C-gelabeld donepezilhydrochloride was de plasmaradioactiviteit, uitgedrukt als een percentage van de toegediende dosis, voornamelijk aanwezig in de vorm van ongewijzigd donepezilhydrochloride (30%), 6-O-desmethyldonepezil (11% - de enige metabooliet met een gelijkwaardige activiteit als donepezilhydrochloride), donepezil-cis-N-

PI_Text041277 1	- Updated:	Page 10 of 12
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

oxide (9%), 5-O-desmethyldonepezil (7%) en het glucuronzuurconjugaat van 5-O-desmethyldonepezil (3%). Ongeveer 57% van de totale toegediende dosis radioactiviteit werd teruggevonden in de urine (17% in de vorm van ongewijzigd donepezil), en 14,5% werd teruggevonden in de feces; dit wijst erop dat biotransformatie en urinaire uitscheiding de belangrijkste eliminatiewegen zijn. Niets wijst erop dat donepezilhydrochloride en/of een van zijn metabolieten in de enterohepatische circulatie heropgenomen worden.

De donepezilconcentraties in plasma nemen af met een halfwaardetijd van ongeveer 70 uur.

Andere bijzondere patiëntenpopulaties

Geslacht, ras en een voorgeschiedenis van roken hebben geen klinisch significante invloed op de plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride. De farmacokinetiek van donepezil is niet formeel bestudeerd bij gezonde oudere proefpersonen, noch bij patiënten met alzheimerdementie of vasculaire dementie. Toch lagen de gemiddelde plasmaconcentraties bij de patiënten dicht bij die van jonge gezonde vrijwilligers.

Leverfunctiestoornissen

Patiënten met een licht tot matig verstoorde leverfunctie hadden verhoogde donepezilconcentraties bij steady state; gemiddelde AUC met 48% en gemiddelde C_{max} met 39% (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In uitgebreide tests op experimentele diermodellen werd aangetoond dat deze stof weinig andere dan de bedoelde farmacologische effecten heeft, in overeenstemming met zijn werking als cholinerge stimulator (zie rubriek 4.9). Donepezil is niet mutageen in tests voor celmutatie bij bacteriën en zoogdieren. *In vitro* werden enkele clastogene effecten vastgesteld in concentraties die duidelijk toxisch waren voor de cellen en die meer dan 3000 keer hoger waren dan de steady-stateconcentraties. Er werden geen clastogene of andere genotoxische effecten vastgesteld in het micronucleusmuizenmodel *in vivo*. Er waren geen bewijzen van een oncogeen vermogen in langetermijnstudies naar de carcinogeniciteit bij ratten of muizen.

Donepezilhydrochloride had geen effect op de vruchtbaarheid bij ratten en was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar had een klein effect op doodgeboortes en de vroege overleving van de jongen als het aan drachtige ratten werd toegediend in een 50-maal hogere dosis dan de dosis die bij mensen wordt gebruikt (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Titaandioxide (E171)
Hypromellose 5cp
Macrogol 400

PI_Text041277 1	- Updated:	Page 11 of 12
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

IJzeroxide, geel (E172) - *alleen in de tabletten van 10 mg*

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC//Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten, in een doosje.

Polyethyleen (HDPE) tabletcontainer met verzegelde polypropyleen (PP) schroefdop: 250 filmomhulde tabletten, in een doosje.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenië

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

Donepezil KRKA 5 mg filmomhulde tabletten: BE416236 - BE579111

Donepezil KRKA 10 mg filmomhulde tabletten: BE416245 - BE579120

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/06/2011

Datum van laatste verlenging: 02/06/2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 12/2022

PI_Text041277 1	- Updated:	Page 12 of 12
--------------------	------------	---------------