1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Donepezil Teva 5 mg filmomhulde tabletten
Donepezil Teva 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg donepezilhydrochloride (als monohydraat).
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg donepezilhydrochloride (als monohydraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke 5mg filmomhulde tablet bevat 57 mg lactose (als monohydraat)
Elke 10mg filmomhulde tablet bevat 114 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Donepezil Teva 5 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk “DN 5” op de ene kant.
Donepezil Teva 10 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk “DN 10” op de ene kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Donepezil Teva filmomhulde tabletten is aangewezen voor de symptomatische behandeling van milde tot matig ernstige Alzheimerdementie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen/Ouderen:
De behandeling wordt ingesteld met een dosis van 5 mg/dag (eenmaal daagse toediening). De dosis van 5 mg/dag moet gedurende minstens één maand worden volgehouden om de eerste klinische respons op de behandeling te kunnen evalueren en de steady-state concentraties van donepezilhydrochloride te bereiken. Afhankelijk van de klinische evaluatie van de behandeling na toediening van 5 mg/dag gedurende één maand, kan de dosis van donepezilhydrochloride verhoogd worden tot 10 mg/dag (eenmaal daagse toediening). De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 10 mg. Dosissen van meer dan 10 mg/dag werden niet bestudeerd in klinische studies.

De behandeling moet ingesteld en gesuperviseerd worden door een arts die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van Alzheimerdementie. De diagnose moet gesteld worden op basis van erkende richtlijnen (bijv. DSM IV, ICD 10). De behandeling met donepezilhydrochloride mag alleen gestart worden als er een verzorger beschikbaar is die de inname van het geneesmiddel door de patiënt regelmatig zal controleren. De onderhoudsbehandeling kan voortgezet worden zolang als er een therapeutisch voordeel voor de patiënt bestaat. Bijgevolg moet het klinisch voordeel van donepezilhydrochloride regelmatig opnieuw

geëvalueerd worden. Stopzetting van de behandeling moet overwogen worden als er niet langer aanwijzingen zijn van een therapeutisch effect. De individuele respons op donepezilhydrochloride kan niet worden voorspeld.

Na stopzetting van de behandeling wordt een geleidelijke afname van de gunstige effecten van donepezilhydrochloride waargenomen.

Nier- en leverfunctiestoornis:
Bij patiënten met een nierfunctiestoornis kan hetzelfde dosisschema gevolgd worden, omdat de klaring van donepezilhydrochloride niet beïnvloed wordt door deze aandoening.

Omwille van de mogelijk verhoogde blootstelling bij een lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2), moet een dosisverhoging uitgevoerd worden op basis van de individuele tolerantie. Er bestaan geen gegevens voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten:
Donepezil Teva is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, piperidinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van donepezilhydrochloride werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige Alzheimerdementie, andere types dementie of andere vormen van geheugenstoornis (bijv. leeftijdsgerelateerde cognitieve achteruitgang).

Anesthesie
Donepezilhydrochloride zal, als cholinesteraseremmer, de succinylcholine-type-spierrelaxatie tijdens anesthesie waarschijnlijk versterken.

Hart- en bloedvataandoeningen
Omwille van hun farmacologische werking, kunnen cholinesteraseremmers vagotone effecten hebben op de hartfrequentie (bijv. bradycardie). Het potentieel voor dit effect kan bijzonderlijk belangrijk zijn voor patiënten met het "sick sinus syndroom" of andere supraventriculaire hartgeleidingsstoornissen, zoals sino-atriale of atrioventriculaire blok.

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

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 familiaire 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 (bijv. niet-gecompenseerd hartfalen, recent hartinfarct, bradyaritmieën) of elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie). Klinische monitoring (ecg) kan noodzakelijk zijn.

Maagdarmstelselaandoeningen
Patiënten met een verhoogd risico op de ontwikkeling van ulcera, bijv. patiënten met een voorgeschiedenis van ulcusziekte of patiënten die gelijktijdig niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) krijgen, moeten gecontroleerd worden op symptomen. De klinische studies met donepezilhydrochloride toonden echter geen toename van de incidentie van peptische ulcera of gastro-intestinale bloedingen in vergelijking met placebo.

Urogenitale aandoeningen
Hoewel dit niet werd waargenomen in klinische studies met donepezilhydrochloride, kunnen cholinomimetica obstructie van de urinewegen veroorzaken.

Zenuwstelselaandoeningen
Epileptische aanvallen: Er wordt aangenomen dat cholinomimetica enig potentieel hebben om gegeneraliseerde convulsies op te wekken. De epileptische activiteit kan echter ook een manifestatie van de ziekte van Alzheimer zijn.

Cholinomimetica kunnen het potentieel hebben om extrapyramidale symptomen te versterken of te induceren.

Maligne neurolepticasyndroom (MNS)
MNS, een potentieel levensbedreigende aandoening die gekenmerkt wordt door hyperthermie, spierstijfheid, autonome instabiliteit, veranderd bewustzijn en verhoogde serumconcentraties van creatinefosfokinase, is in zeer zeldzame gevallen gemeld in combinatie met donepezil, vooral bij patiënten die gelijktijdig antipsychotica krijgen. Bijkomende tekenen kunnen zijn: myoglobinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Als een patiënt tekenen en symptomen ontwikkelt die wijzen op MNS, of consulteert met onverklaarbare hoge koorts zonder bijkomende klinische manifestaties van MNS, moet de behandeling gestopt worden.

Longaandoeningen
Omwille van hun cholinomimetische werking, moeten cholinesteraseremmers met voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van astma of obstructieve longziekte.

De gelijktijdige toediening van donepezilhydrochloride met andere acetylcholinesteraseremmers, agonisten of antagonisten van het cholinergisch systeem, moet vermeden worden.

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

Mortaliteit in klinische studies over vasculaire dementie
Drie klinische studies gedurende 6 maanden werden uitgevoerd met personen die voldeden aan de NINDS-AIREN criteria voor waarschijnlijke of mogelijke vasculaire dementie (VaD). De NINDS-AIREN criteria zijn bestemd om patiënten te identificeren bij wie de dementie alleen te wijten lijkt te zijn aan vasculaire oorzaken en om patiënten met de ziekte van Alzheimer uit te sluiten. In de eerste studie waren de mortaliteitcijfers 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 waren de mortaliteitcijfers 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 waren de mortaliteitcijfers 11/648 (1,7%) met donepezilhydrochloride 5 mg en 0/326 (0%) met placebo. De mortaliteit voor de drie VaD-studies gecombineerd in de donepezilhydrochloridegroep (1,7%) was numeriek hoger dan in de placebogroep (1,1%), hoewel het verschil niet statistisch significant was. De meerderheid van de sterfgevallen bij patiënten die donepezilhydrochloride of placebo hadden gekregen, bleek het gevolg te zijn van verschillende vasculair gerelateerde oorzaken, die te verwachten zijn in deze oudere populatie met een onderliggende vasculaire ziekte. Een analyse van alle ernstige niet-fatale en fatale vasculaire voorvallen toonde geen verschil in hun frequentie van optreden in de donepezilhydrochloridegroep in vergelijking met placebo.

In gepoolde studies over de ziekte van Alzheimer (n=4146), en wanneer deze studies over de ziekte van Alzheimer gepoold werden met andere dementiestudies waaronder vasculaire dementie studies (totale n=6888), waren de mortaliteitscijfers in de placebogroepen numeriek groter dan deze in de donepezilhydrochloridegroepen.

Hulpstof(fen):

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

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Donepezilhydrochloride en/of om het even welke van zijn metabolieten remmen het metabolisme van theofylline, warfarine, cimetidine of digoxine bij de mens niet. Het metabolisme van donepezilhydrochloride wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van digoxine of cimetidine.

In vitro studies toonden aan dat de cytochroom-P450-iso-enzymen 3A4, en in mindere mate 2D6, een rol spelen in het metabolisme van donepezilhydrochloride. Geneesmiddeleninteractiestudies *in vitro* tonen aan dat ketoconazol en kinidine, remmers van respectievelijk CYP3A4 en 2D6, het metabolisme van donepezilhydrochloride remmen. Bijgevolg zouden deze en andere CYP3A4-remmers, zoals itraconazol en erytromycine, en CYP2D6-remmers, zoals fluoxetine, het metabolisme van donepezilhydrochloride kunnen remmen. In een studie bij gezonde vrijwilligers verhoogde ketoconazol de gemiddelde concentraties van donepezilhydrochloride met ongeveer 30%.

Enzyminductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine en alcohol, kunnen de concentraties van donepezilhydrochloride verlagen. Aangezien de omvang van een remmend of inducerend effect niet bekend is, moeten dergelijke geneesmiddelcombinaties met voorzichtigheid gebruikt worden.

Donepezilhydrochloride bezit het potentieel om te interfereren met geneesmiddelen die een anticholinergische werking hebben. Er is ook een potentieel voor een synergetische werking bij gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen zoals succinylcholine, andere neuromusculaire blokkers of cholinergische agonisten of bètablokkers die effecten 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-antiaritmica (bijv. kinidine);
Klasse III-antiaritmica (bijv. amiodaron, sotalol);
Bepaalde antidepressiva (bijv. citalopram, escitalopram, amitriptyline);
Andere antipsychotica (bijv. fenothiazinederivaten, sertindol, pimozide, ziprasidon);
Bepaalde antibiotica (bijv. claritromycine, erytromycine, levofloxacine, moxifloxacine).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van donepezilhydrochloride bij zwangere vrouwen.

Dierstudies wezen niet op een teratogeen effect, maar wel op peri- en postnatale toxiciteit (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentiële risico bij de mens is onbekend.

Donepezilhydrochloride mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij dit absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding
Donepezilhydrochloride wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Het is niet bekend of donepezilhydrochloride uitgescheiden wordt in de moedermelk bij de mens en er zijn geen studies uitgevoerd bij zogende vrouwen. Bijgevolg mogen vrouwen die donepezilhydrochloride gebruiken, geen borstvoeding geven.

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

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

Dementie kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, verstoren. Bovendien kan donepezilhydrochloride vermoeidheid, duizeligheid en spierkrampen veroorzaken, vooral bij het instellen of verhogen van de dosis. De behandelende arts moet het vermogen van patiënten onder donepezilhydrochloride om te blijven rijden of complexe machines te bedienen, routinematig evalueren.

4.8 Bijwerkingen

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

De bijwerkingen die in meer dan een geïsoleerd geval werden gemeld, zijn in de volgende tabel volgens systeem/orgaanklasse en frequentie opgenomen. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens).

Systeem/orgaanklasse	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Verkoudheid				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie				
Psychische stoornissen		Hallucinaties** Agitatie** Agressief gedrag** Abnormale dromen en Nachtmerries**				Verhoogd libido, hyperseksualiteit
Zenuwstelselaandoeningen		Syncope* Duizeligheid Slapeloosheid	Epileptische aanvallen*	Extrapyramidale symptomen	Maligne neurolepticasyndroom	Pleurothotonus (Pisa-syndroom)
Hartaandoeningen			Bradycardie	Sino-atriale blok Atrioventriculaire blok		Polymorfe ventriculaire tachycardie met inbegrip van Torsade

						de Pointes; verlengd QT-interval op elektrocardiogram
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Misselijkheid	Braken Buikklachten	Gastro-intestinale bloeding Maag- en duodenumulcera Salivaire hypersecretie			
Lever- en galaandoeningen				Leverfunctiestoornis waaronder hepatitis***		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag Jeuk				
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierkrampen			Rhabdomyolyse****	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urinaire incontinentie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Hoofdpijn	Vermoeidheid Pijn				
Onderzoeken			Lichte stijging van de serumconcentratie van creatinekinase			
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties		Ongevallen met inbegrip van valincidenten.				

*Bij het onderzoek van patiënten met syncope of epileptische aanvallen moet de mogelijkheid van een hartblok of lange sinuspauzen overwogen worden (zie rubriek 4.4)
**Meldingen van hallucinaties, abnormale dromen, nachtmerries, agitatie en agressief gedrag verdwenen bij dosisverlaging of stopzetting van de behandeling.
***In gevallen van onverklaarbare leverfunctiestoornissen, moet de stopzetting van donepezilhydrochloride overwogen worden.
**** Van rhabdomyolyse is gemeld onafhankelijk van Maligne neurolepticasyndroom op te treden en in nauwe tijdsgebonden samenhang met het begin van de behandeling of met de dosisverhoging van donepezil.

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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

De geschatte mediane letale dosis van donepezilhydrochloride na toediening van een enkelvoudige 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 tekens van cholinergische stimulatie werden waargenomen bij dieren en omvatten een vermindering van de spontane bewegingen, buikligging, wankelende gang, tranenvloed, clonische convulsies, moeilijk ademen, speekselvloed, miosis, fasciculatie en lagere temperatuur aan de lichaamsoppervlakte.

Overdosering met cholinesteraseremmers kan leiden tot een cholinergische crisis die gekenmerkt wordt door ernstige misselijkheid, braken, speekselvloed, zweten, bradycardie, hypotensie, respiratoire depressie, collaps en convulsies. Toenemende spierzwakte is mogelijk en kan leiden tot de dood indien de ademhalingsspieren aangetast zijn.

Zoals in elk geval van overdosering, moeten algemene ondersteunende maatregelen genomen worden. Tertiaire anticholinergica zoals atropine kunnen als antidotum gebruikt worden in geval van overdosering met donepezil. Intraveneus atropinesulfaat, met geleidelijke dosisverhogingen totdat een effect wordt bereikt, wordt aanbevolen: een aanvangsdosis van 1,0 tot 2,0 mg IV met daaropvolgende dosissen afhankelijk van de klinische respons. Een atypische respons van bloeddruk en hartfrequentie werd gemeld met andere cholinomimetica wanneer ze gelijktijdig werden toegediend met quaternaire anticholinergica zoals glycopyrrolaat. 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: middelen tegen dementie; anticholinesterases, 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.

Alzheimerdementie
Bij patiënten met Alzheimerdementie die deelnamen aan klinische studies, veroorzaakte de toediening van eenmaal daagse dosissen van 5 mg of 10 mg donepezil een steady-state remming van de acetylcholinesterase-activiteit (gemeten in de erytrocytmembranen) van respectievelijk 63,6% en 77,3%, gemeten na de toediening. De remming van acetylcholinesterase (AChE) in de rode bloedcellen door donepezilhydrochloride bleek gecorreleerd te zijn met wijzigingen in ADAS-cog, een gevoelige schaal die geselecteerde aspecten van de cognitie meet. Het potentieel van donepezilhydrochloride om het verloop van de onderliggende neuropathologie te wijzigen, werd niet onderzocht. Er kan dus niet aangenomen worden dat donepezil enig effect uitoefent op de progressie van de ziekte.

De werkzaamheid van de behandeling van Alzheimerdementie met donepezilhydrochloride werd onderzocht in vier placebogecontroleerde studies, 2 studies van 6 maanden en 2 studies van 1 jaar.

In de 6 maanden durende klinische studie werd aan het einde van de behandeling met donepezilhydrochloride een analyse gemaakt op basis van een combinatie van drie werkzaamheidscriteria: de ADAS-Cog (een meting van de cognitieve functies), de Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (een meting van het globaal functioneren) en de Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (een meting van de vaardigheden in het gemeenschapsleven, thuis, de vrijetijdsbesteding en de zelfzorg).

De patiënten die aan de onderstaande criteria voldeden, werden beschouwd als responders op de behandeling.

Respons = Verbetering met minstens 4 punten op de ADAS-Cog schaal
Geen verslechtering op de CIBIC schaal

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

	% Respons	
	Intent-to-treat populatie 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

Donepezilhydrochloride leidde tot een dosisafhankelijke statistisch significante toename van het percentage patiënten die werden beschouwd als responders op de behandeling.

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 halfwaardetijd bedraagt ongeveer 70 uur; de toediening van multipele eenmaal daagse dosissen leidt bijgevolg tot het geleidelijk bereiken van de steady-state. De benaderende steady-state wordt bereikt binnen 3 weken na het instellen van de behandeling. Eens de steady-state is bereikt, vertonen de plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride en de daaraan gerelateerde farmacodynamische activiteit weinig variabiliteit in de loop van de dag.

Voedsel had geen invloed op de absorptie van donepezilhydrochloride.

Distributie
Donepezilhydrochloride is voor ongeveer 95% gebonden aan humane plasma-eiwitten. De plasma-eiwitbinding van de actieve metaboliet 6-O-desmethyldonepezil is niet bekend. De distributie van donepezilhydrochloride in verschillende lichaamsweefsels werd nog niet grondig bestudeerd. Echter, in een massa-balansstudie uitgevoerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers, werd 240 uur na de toediening van een enkelvoudige dosis van 5 mg van ^{14}C-gemerkt donepezilhydrochloride, ongeveer 28% van het gemerkte donepezilhydrochloride niet teruggevonden. Dit suggereert dat donepezilhydrochloride en/of zijn metabolieten gedurende meer dan 10 dagen in het lichaam kunnen persisteren.

Biotransformatie / Eliminatie
Donepezilhydrochloride wordt zowel in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden als door het cytochroom P450 systeem gemetaboliseerd tot meerdere metabolieten, die niet allemaal geïdentificeerd werden. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 mg van ^{14}C-gemerkt donepezilhydrochloride was de plasmaradioactiviteit, uitgedrukt als een percentage van de toegediende dosis, voornamelijk aanwezig onder de vorm van ongewijzigd donepezilhydrochloride (30%), 6-O-desmethyldonepezil (11% - de enige metaboliet met een gelijkwaardige activiteit als donepezilhydrochloride), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5-O-desmethyldonepezil (7%) en het glucuronzuurconjugaat van 5-O-desmethyldonepezil (3%). Ongeveer 57% van de totale toegediende radioactiviteit werd teruggevonden in de urine (17% onder de vorm van ongewijzigd donepezil), en 14,5% werd teruggevonden in de feces; dit wijst erop dat biotransformatie en urinaire excretie de belangrijkste eliminatiewegen zijn. Er zijn geen aanwijzingen dat donepezilhydrochloride en/of één van zijn metabolieten in de enterohepatische circulatie heropgenomen worden.

De plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride verminderen met een halfwaardetijd van ongeveer 70 uur.

Het geslacht, het ras en een voorgeschiedenis van roken hebben geen klinisch significante invloed op de plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride. De farmacokinetiek van donepezilhydrochloride werd niet formeel bestudeerd bij gezonde oudere personen, noch bij patiënten met Alzheimerdementie of vasculaire dementie. Toch lagen de gemiddelde plasmaconcentraties bij de patiënten dicht bij deze van jonge gezonde vrijwilligers.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uitgebreid onderzoek bij proefdieren toonde aan dat deze verbinding weinig andere effecten veroorzaakt dan de beoogde farmacologische effecten, die overeenkomen met zijn werking als een cholinergische stimulator (zie rubriek 4.9). Donepezilhydrochloride is niet mutageen in studies betreffende mutaties van bacteriële en zoogdiercellen. Bepaalde clastogene effecten werden waargenomen *in vitro* in concentraties die duidelijk toxisch zijn voor de cellen en die meer dan 3000-maal hoger liggen dan de steady-state plasmaconcentraties. Er werden geen clastogene of andere genotoxische effecten waargenomen in een micronucleusmodel bij de muis *in vivo*. Er waren geen aanwijzingen voor een oncogeen potentieel in carcinogeniteitsstudies op lange termijn bij ratten of muizen.

Donepezilhydrochloride had geen invloed op de vruchtbaarheid bij de rat, en het was niet teratogeen bij ratten of konijnen. Het had echter een licht effect op het aantal doodgeboorten en op de overleving van de pasgeborenen indien het werd toegediend aan drachtige ratten in dosissen die 50-maal hoger waren dan de humane dosis (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat, type A
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Donepezil Teva 5 mg filmomhulde tabletten
Opadry II OY-L-28900 wit bestaande uit:
Lactosemonohydraat
Hypromellose 15cp
Titaandioxide (E171)
Macrogol 4000

Donepezil Teva 10 mg filmomhulde tabletten
Opadry II 31F32561 geel bestaande uit:
Lactosemonohydraat
Hypromellose 15cp
Titaandioxide (E171)
Macrogol 4000

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA 25 µm/Al 45 µm/PVC 60 µm//Al-blisterverpakkingen
Verpakkingsgrootten: 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 of 120 tabletten
Kalenderverpakking: 7, 28, 56, 84 of 98 tabletten

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

5 mg: BE415572
10 mg: BE415581

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/03/2012.
Datum van laatste verlenging: 12/09/2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 01/2026.
Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 01/2026.