

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Donepezil Apotex 5 mg filmomhulde tabletten
Donepezil Apotex 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 5 mg donepezilhydrochloride equivalent aan 4.56 mg donepezilvrije base.

Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 10 mg donepezilhydrochloride equivalent aan 9.12 mg donepezilvrije base.

Hulpstof met bekend effect

Lactosemonohydraat. Elke tablet van de 5 mg sterkte bevat 112.95 mg lactosemonohydraat en de 10 mg bevat 225.90 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

5 mg: Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met 'APO' aan de ene zijde ingeperst en 'DO' over '5' aan de andere zijde

10 mg: Lichtgele tot gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met 'APO' aan de ene zijde ingeperst en 'DO' over '10' aan de andere zijde

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Donepezil Apotex filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd 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 dosering). De dosis van 5 mg/dag dient gedurende minstens één maand te worden gehandhaafd teneinde de eerste klinische reacties op behandeling te kunnen beoordelen en om de steady-state concentraties van donepezilhydrochloride te bereiken. Afhankelijk van de klinische beoordeling van de behandeling na toediening van 5 mg/dag gedurende een maand, kan de dosis Donepezil Apotex filmomhulde tabletten worden verhoogd tot 10 mg/dag (eenmaal daagse dosering). De maximaal aanbevolen dagelijkse dosering is 10 mg. Dosissen van meer dan 10 mg/dag werden niet onderzocht in klinische studies.

De behandeling dient gestart door en onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van de ziekte van Alzheimer te staan. De diagnose dient gesteld te worden conform geaccepteerde richtlijnen (bijv. DSM IV, ICD 10). De therapie met donepezilhydrochloride dient alleen gestart te worden wanneer een verzorger beschikbaar is die regelmatig toezicht houdt op het innemen van geneesmiddelen voor de patiënt. De onderhoudsbehandeling kan gegeven worden zolang de patiënt baat heeft bij de behandeling. Daarom dient de klinische baat van donepezilhydrochloride regelmatig opnieuw beoordeeld te worden. Wanneer er geen aanwijzingen meer zijn van therapeutische effect dient men te overwegen te stoppen. De individuele respons op donepezilhydrochloride is niet te voorspellen.

Na het stoppen met de behandeling wordt een geleidelijke afname van de gunstige effecten van Donepezil Apotex filmomhulde tabletten gezien.

Nier- en leverfunctiestoornis:

Men kan een soortgelijk dosisschema volgen voor patiënten met nierfunctiestoornis, daar klaring van donepezilhydrochloride niet wordt beïnvloed door deze aandoening.

In verband met mogelijk verhoogde blootstelling bij milde tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2), dient dosisescalatie te worden uitgevoerd conform individuele verdraaglijkheid. Er zijn geen gegevens voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten:

Donepezilhydrochloridetabletten worden afgeraden voor gebruik bij kinderen.

Wijze van toediening

Donepezil Apotex filmomhulde tabletten dienen 's avonds vlak voor het naar bed gaan oraal te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of piperidinederivaten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Donepezil Apotex filmomhulde tabletten bij patiënten met ernstige Alzheimerdementie, andere types dementie of andere types van geheugenstoornissen (bijv. leeftijdsgebonden cognitieve achteruitgang), is niet onderzocht.

Anesthesie:

Als cholinesterase-inhibitor zal Donepezil Apotex filmomhulde tabletten de spierontspanning van het type succinylcholine gedurende de anesthesie waarschijnlijk versterken.

Hart- en bloetvataandoeningen:

Door hun farmacologische werking kunnen cholinesterase-inhibitoren vagotone effecten uitoefenen op de hartslag (bv. bradycardie). Het potentieel voor deze werking kan bijzonder belangrijk zijn bij patiënten met het "sick-sinussyndroom" of andere supraventriculaire geleidingsstoornissen, zoals sinoatriaal of atrioventriculair blok.

Er zijn meldingen geweest van syncope en epileptische aanvallen. Bij het onderzoeken van dergelijke patiënten dient de mogelijkheid van hartblok of sinusgeleidingsstoornissen te worden overwogen.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Patiënten met een verhoogd risico op het ontstaan van ulcera, bv. personen met een voorgeschiedenis van ulcusziekte of personen die gelijktijdig behandeld worden met niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), dienen van dichtbij gevolgd te worden voor mogelijke symptomen.

De klinische onderzoeken met Donepezil Apotex filmomhulde tabletten vertoonden echter geen verhoging in relatie tot placebo, bij de incidentie van hetzij een maagzweer of maagdarmbloeding.

Urogenitale aandoeningen:

Hoewel niet opgemerkt in klinische studies met donepezil hydrochloride tabletten, kunnen cholinomimetica blaasuitstromingsobstructie veroorzaken.

Zenuwstelselaandoeningen:

Epileptische aanvallen: Men is van mening dat er een kleine kans bestaat dat cholinomimetica algemene stuipen veroorzaken. De aanvallen kunnen echter ook een manifestatie zijn van de ziekte van Alzheimer.

Cholinomimetica kunnen de mogelijkheid hebben extrapyramidale symptomen te verergeren of induceren.

Maligne neuroleptisch syndroom (MNS):

NMS is een potentieel levensbedreigende aandoening en wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierrigiditeit, autonome instabiliteit, veranderd bewustzijn en verhoogde serumwaarden van creatinefosfokinase, is in zeer zeldzame gevallen gemeld in combinatie met donepezil, vooral bij patiënten die gelijktijdig antipsychotica krijgen. Bijkomende verschijnselen zijn myoglobinerie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Bij patiënten met verschijnselen en symptomen die wijzen op MNS of met onverklaarde hoge koorts zonder bijkomende klinische manifestaties van MNS, moet de behandeling worden gestaakt.

Longaandoeningen:

Door hun cholinomimetische werking dienen cholinesteraseremmers met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van astma of obstructieve longziekte.

De gelijktijdige toediening van Donepezil Apotex filmomhulde tabletten met andere acetylcholinesteraseremmers, agonisten of antagonist van het cholinergische systeem is te vermijden.

Ernstige leverinsufficiëntie:

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Mortaliteit in klinische studies m.b.t. vasculaire dementie

Drie 6 maanden durende klinische studies werden uitgevoerd met proefpersonen die tegemoet kwamen aan de NINDS-AIREN-criteria voor waarschijnlijke of mogelijke vasculaire dementie (VaD). De NINDS-AIREN-criteria zijn bestemd om patiënten te identificeren van wie de dementie uitsluitend aan vasculaire oorzaken toe te schrijven blijkt en om patiënten met de ziekte van Alzheimer uit te sluiten.

In de eerste studie bedroegen de mortaliteitscijfers 2/198 (1.0%) onder donepezilhydrochloride 5 mg, 5/206 (2.4%) onder donepezilhydrochloride 10 mg en 7/199 (3.5%) onder placebo.

In de tweede studie bedroegen de mortaliteitscijfers 4/208 (1.9%) onder donepezilhydrochloride 5 mg, 3/215 (1.4%) onder donepezilhydrochloride 10 mg en 1/193 (0.5%) onder placebo.

In de derde studie bedroegen de mortaliteitscijfers 11/648 (1.7%) onder donepezilhydrochloride 5 mg en 0/326 (0%) onder placebo.

De mortaliteit voor de drie VaD-studies samen in de donepezilhydrochloridegroep (1.7%) was numeriek hoger dan in de placebogroep (1.1%), dit was echter niet statistisch significant. De meerderheid van de sterfgevallen bij de patiënten die donepezilhydrochloride of placebo gebruikten schijnt het gevolg te zijn van verschillende vasculair gerelateerde oorzaken, die te verwachten zijn bij deze bejaarde populatie met onderliggende vasculaire ziekte.

Een analyse van alle ernstige niet-fatale en fatale vasculaire gebeurtenissen toonde geen verschil aan in het percentage van optredens in de donepezilhydrochloridegroep ten opzichte van de placebogroep.

In gepoolde onderzoeken naar de ziekte van Alzheimer (n=4146) en wanneer deze onderzoeken naar de ziekte van Alzheimer werden gepoold met andere onderzoeken naar dementie inclusief de onderzoeken naar vasculaire dementie (totaal n=6888), het sterftecijfer in de placebogroepen overschreed numeriek dat in de donepezilhydrochloride groepen.

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, de Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Donepezilhydrochloride en/of elk van de metabolieten ervan blokkeren het metabolisme van theofiline, warfarine, cimetidine of digoxine bij de mens niet. Het metabolisme van donepezilhydrochloride wordt niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van digoxine of cimetidine. In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat de cytochroom P450 iso-enzymen 3A4 en in mindere mate 2D6 betrokken zijn bij het metabolisme van donepezil.

Onderzoeken naar geneesmiddelinteractie die in vitro zijn uitgevoerd tonen aan dat ketoconazool en chinidine, respectievelijk remmers van CYP3A4 en 2D6 het donepezilmetabolisme remmen. Daarom zouden deze en andere CYP3A4-remmers, zoals itraconazool en erytromycine en CYP2D6-remmers, zoals fluoxetine het metabolisme van donepezil kunnen remmen. In een onderzoek met gezonde vrijwilligers verhoogde ketoconazool de gemiddelde donepezilconcentraties met ongeveer 30%. Enzyminitiatoren zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine en alcohol kunnen de donepezilspiegels verlagen. Daar de omvang van een remmend of inducerend effect onbekend is, dient men voorzichtig te zijn met het gebruik dergelijke geneesmiddelcombinaties.

Donepezilhydrochloride heeft de mogelijkheid geneesmiddelen met anticholinerge werking te verstoren. Bovendien bestaat de mogelijkheid van synergistische werking met gelijktijdige behandeling waarbij geneesmiddelen zoals succinylcholine, andere neuro-musculaire blokkeringsmiddelen of cholinerge agonisten of bèta-blokkerende middelen betrokken zijn die effect hebben op hartconductie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van donepezilhydrochloride bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben geen teratogeen effect aangetoond, maar hebben peri- en postnatale toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het mogelijk risico voor de mens is onbekend. Donepezilhydrochloridetabletten mogen alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien duidelijk noodzakelijk.

Borstvoeding

Donepezilhydrochloride wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Het is niet bekend of donepezilhydrochloride wordt uitgescheiden in borstvoeding en er zijn geen onderzoeken bij borstvoeding gevende vrouwen. Daarom dienen vrouwen die donepezilhydrochloride gebruiken geen borstvoeding te geven.

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

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

Dementie kan aantasting van de rijvaardigheid veroorzaken of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Bovendien kan donepezilhydrochloride vermoeidheid, duizeligheid en spierkrampen veroorzaken, voornamelijk bij het starten of verhogen van de dosis. De behandelend arts dient routinematig het vermogen van patiënten op donepezilhydrochloride om te blijven rijden of complexe machines te bedienen te beoordelen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Bijwerkingen in tabel

Bijwerkingen gemeld als meer dan een geïsoleerd geval worden hieronder vermeld, per systeemorgaanklasse en per frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), zeer zelden ($< 1/10,000$) en niet bekend (kan niet worden bepaald aan de hand van beschikbare gegevens).

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Vaak: gewone verkoudheid

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: anorexia

Psychische stoornissen:

Vaak: hallucinaties**, agitatie**, aggressief gedrag**, abnormale dromen en nachtmerries**

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: syncope*, duizeligheid*, slapeloosheid

Soms: aanval*

Zelden: extrapyramidale symptomen

Zeer zelden: neuroleptisch maligne syndroom

Hartaandoeningen:

Soms: bradycardie

Zelden: sino-atriale blokkering, atrioventriculaire blokkering

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: diarree, misselijkheid

Vaak: braken, abdominale stoornis

Soms: maagdarmbloeding, maag- en duodenale zweren

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: leverfunctiestoornis inclusief hepatitis***

Huid en onderhuidaandoeningen:

Vaak: huiduitslag, pruritis

Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen:

Vaak: spierkrampen

Zeer zelden: Rhabdomyolyse****

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak: urine-incontinentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: vermoeidheid, pijn

Onderzoeken:

Soms: lichte verhoging in serumconcentratie van spiercreatinekinase

Letsel en intoxicatie:

Vaak: ongeval

*Bij het onderzoeken van patiënten op syncope of aanval, dient de mogelijkheid van hartblokkering of lange sinusale pauzes overwogen te worden (zie rubriek 4.4)

**Meldingen van hallucinaties, abnormale dromen, nachtmerries, agitatie en agressief gedrag zijn beantwoord met dosis reductie of stoppen met de behandeling.

***In gevallen van onverklaarbare leverfunctiestoornis, dient stoppen met Donepezil Apotex filmomhulde tabletten overwogen te worden.

****Er is gemeld dat rabdomyolyse onafhankelijk van maligne neuroleptisch syndroom kan optreden en tijdsgebonden nauw samenhangt met de aanvang van de behandeling met donepezil of dosisverhoging.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De geraamde gemiddelde lethale donepezilhydrochloridedosis na toediening van een enkele orale dosis bij muizen en ratten is respectievelijk 45 en 32 mg/kg, of ongeveer 225 en 160 keer de maximaal aanbevolen humane dosis van 10 mg per dag. Dosis gerelateerde tekenen van cholinerge stimulering werden opgemerkt bij dieren en omvatten verminderde spontane beweging, vooroverliggende positie, onvast lopen, tranenvloed, klonische convulsies, verminderde ademhaling, speekselvloed, miose, fasciculatie en lagere lichaamsoppervlaktetemperatuur.

Overdosering met cholinesteraseremmers kunnen resulteren in cholinergecrisis gekenmerkt door ernstige misselijkheid, braken, speekselvorming, zweten, bradycardie, hypotensie, respiratoire depressie, collaps en convulsies. Toenemende spierzwakte is een mogelijkheid en kan resulteren in overlijden wanneer respiratoire spieren betrokken zijn.

Zoals in elk geval van overdosering dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden gebruikt. Tertiaire anticholinergica zoals atropine kunnen worden gebruikt als antidotum voor overdosering met Donepezil Apotex filmomhulde tabletten. Intraveneuze atropinesulfaat getitreerd tot effect wordt aanbevolen: een aanvangsdosis van 1,0 tot 2,0 mg IV met volgende doses op basis van klinische respons. Atypische responses in bloeddruk en hartslag zijn gemeld bij andere cholinomimetica indien samen met quaternaire anticholinergica zoals glycopyrrolaat toegediend.

Het is niet bekend of donepezilhydrochloride en /of de metabolieten ervan kunnen worden verwijderd door middel van dialyse (hemodialyse, peritoneale dialyse of hemofiltratie).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Pharmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: psychoanaleptica; anti-dementiegeneesmiddelen; anticholinesterase; ATC-code N06DA02.

Werkingsmechanisme

Donepezilhydrochloride is een specifiek en reversibele remmer van acetylcholinesterase, de overheersende cholinesterase in de hersenen. Donepezilhydrochloride is *in vitro* een meer dan 1000 keer krachtigere remmer van dit enzym dan butyrylcholinesterase, een enzyme dat voornamelijk buiten het centrale zenuwstelsel aanwezig is.

Alzheimerdementie

Bij patiënten met Alzheimerdementie die deelnemen aan klinische studies, produceerde toediening van enkele dagelijkse doses van 5 mg of 10 mg Donepezil Apotex filmomhulde tabletten steady-stateremming van acetylcholinesterase-activiteit (gemeten in erythrocytmembranen) van respectievelijk 63,6% en 77,3% indien post dosis gemeten. Van de remming van acetylcholinesterase (AChE) in rode bloedcellen door middel van donepezilhydrochloride is aangetoond dat deze in verband staat met veranderingen in ADAS-Cog, een gevoelige schaal die geselecteerde aspecten van cognitie onderzoekt.

De mogelijkheid dat donepezilhydrochloride het verloop van de onderliggende neuropathologie verandert is niet bestudeerd. Daardoor kan van Donepezil Apotex filmomhulde tabletten niet worden gezegd dat zij enig effect hebben op de voortgang van de ziekte.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van behandeling met Donepezil Apotex filmomhulde tabletten is onderzocht in vier placebo gecontroleerde studies, 2 6 maanden durende studies en 2 1 jaar durende studies. In de 6 maanden durende klinische studie werd na afloop van de behandeling met donepezilhydrochloride een analyse gemaakt met behulp van een combinatie van drie werkzaamheidscriteria: De ADAS-Cog (een meting van cognitieve prestatie), de “Clinical Interview Based Impression of Change” met informatie die door de verzorger wordt gegeven - CIBIC+ (een meting van globale functie) en de subschaal van activiteiten van dagelijks leven van de klinische dementiebeoordelingsschaal (een meting van de capaciteiten in gemeenschapszaken, thuis en hobby’s en persoonlijke verzorging).

Patiënten die voldeden aan de hieronder vermelde criteria werden gezien als behandelingsresponders.

Respons = Verbetering van ADAS-Cog van minstens 4 punten

Geen achteruitgang van CIBIC +

Geen achteruitgang van activiteiten van de subschaal van dagelijks leven van de klinische dementiebeoordelingsschaal

	% Respons
--	-----------

	Voor te behandelen populatie n=365	Te evalueren populatie n=352
Placebogroep	10%	10%
Donepezilhydrochloridetabletten 5-mg-groep	18%*	18%*
Donepezilhydrochloridetabletten 10-mg- groep	21%*	22%**

* p<0.05

** p<0.01

Donepezil Apotex filmomhulde tabletten produceerden een dosis afhankelijke statistisch significante verhoging van het percentage van patiënten die werden gezien als behandelingsresponders.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Maximale plasmaspiegels worden ongeveer 3 tot 4 uur na orale toediening bereikt. Plasmaconcentraties en gebied onder de curve stijgen in proportie ten opzichte van de dosis. De terminale plaatsingshalfwaardetijd is ongeveer 70 uur, waardoor toediening van meerdere eendagsdoses resulteert in geleidelijke benadering tot steady-state. Benaderende steady-state wordt binnen 3 weken na aanvang van de behandeling bereikt. Eenmaal op steady-state, vertonen plasmadonepezilhydrochloride concentraties en de gerelateerde farmacodynamische activiteit in de loop van de dag weinig veranderlijkheid.

Voedsel had geen invloed op de absorptie van donepezilhydrochloride.

Distributie

Donepezilhydrochloride is voor ongeveer 95% gebonden aan humane plasmaproteïnen. De plasmaproteïne binding van de werkzame metaboliet 6-O-desmethyldonepezil is niet bekend. De distributie van donepezilhydrochloride in verschillende lichaamsweefsels is niet definitief bestudeerd. In een massabalans onderzoek dat werd uitgevoerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers bleef 240 uur na de toediening van een enkele dosis van 5 mg ¹⁴C-gelabelde donepezilhydrochloride echter ongeveer 28% van de label niet teruggewonnen. Dit wijst erop dat donepezilhydrochloride en/of de metabolieten ervan gedurende meer dan 10 dagen in het lichaam achterblijven.

Biotransformatie/Eliminatie

Donepezilhydrochloride wordt zowel intact uitgescheiden in de the urine en gemetaboliseerd door middel van het cytochroom-P450-systeem tot multiële metabolieten, die niet allemaal zijn geïdentificeerd.

Na toediening van een enkele dosis van 5 mg ¹⁴C-gelabelde donepezilhydrochloride, plasmaradioactiviteit, uitgedrukt als een procent van de toegediende dosis, was voornamelijk aanwezig als intact donepezilhydrochloride (30%), 6-O-desmethyldonepezil (11% - enige metaboliet dat activiteit vertoont die overeenkomt met donepezilhydrochloride), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5-O-desmethyldonepezil (7%) en het glucuronideconjugaat van 5-O-desmethyldonepezil (3%). Ongeveer 57% van de totaal toegediende radioactiviteit werd teruggewonnen uit de urine (17% als onveranderde donepezil) en 14,5% werd teruggewonnen uit de feces, hetgeen wees op biologische

transformatie en urine-uitscheiding als de primaire elimineringsroutes. Er is geen aanwijzing die doet denken aan enterohepatische hercirculatie van donepezilhydrochloride en/of elk van de metabolieten ervan.

Plasmadonepezil concentraties nemen af met een halfwaardetijd van ongeveer 70 uur.

Geslacht, ras en voorgeschiedenis van roken hebben geen klinisch significante invloed op plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride.

De farmacokinetica van donepezil is niet officieel bestudeerd bij gezonde bejaarde proefpersonen of bij patiënten met de ziekte van Alzheimer of vasculaire dementie. Gemiddelde plasmaspiegels bij patiënten kwamen echter nauw overeen met die van jonge gezonde vrijwilligers.

Patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis hadden verhoogde donepezil steady-staatconcentraties; gemiddelde AUC met 48% en gemiddelde $C_{\max}$ met 39% (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uitgebreide tests bij proefdieren hebben aangetoond dat deze verbinding weinig andere effecten veroorzaakt dan de bedoelde farmacologische effecten die overeenkomen met de werking ervan zoals een cholinerge stimulator (zie rubriek 4.9). Donepezil is niet mutageen in bacteriële en zoogdiercelmutatie-analyses.

Een aantal clastogene effecten werden *in vitro* opgemerkt in concentraties die openlijk toxisch zijn voor de cellen en meer dan 3000 keer de steady-state-plasmaconcentraties. In het micronucleusmuismodel *in vivo* werden geen clastogene of andere genotoxische effecten opgemerkt. Er waren geen aanwijzingen van oncogene potentieel bij langdurige carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten of muizen.

Donepezilhydrochloride had geen effect op de vruchtbaarheid van ratten en was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar had een gering effect op geboorte van dode en overleving van vroege pups bij toediening van drachtige ratten bij 50 keer de humane dosis (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Magnesiumstearaat

Tabletcoating

Hypromellose (E464)

Talk (E553b)

Polyethyleenglycol 8000

Titaandioxide (E171)

IJzeroxidegeel (alleen 10 mg) (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Fles: 2 jaar
Blisterverpakking: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Donepezil Apotex 5 mg:
PVC/Aluminiumblisterverpakking: 28, 30
Witte, ronde HDPE-flessen met blauwe PP-dop: 30, 100

Donepezil Apotex 10 mg:
PVC/Aluminiumblisterverpakking: 28, 30, 56, 98
Witte, ronde HDPE-flessen met blauwe PP-dop: 30, 100

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

Apotex Europe B.V
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

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

Donepezil Apotex 5 mg (blisterverpakkingen): BE345554
Donepezil Apotex 5 mg (flessen): BE345563
Donepezil Apotex 10 mg (blisterverpakkingen): BE345572
Donepezil Apotex 10 mg (flessen): BE345581

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2017

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2018