

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Donepezil Teva 5 mg orodispergeerbare tabletten
Donepezil Teva 10 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke orodispergeerbare tablet van 5 mg bevat 5 mg donepezilhydrochloride overeenstemmend met 4,56 mg donepezil.

Elke orodispergeerbare tablet van 10 mg bevat 10 mg donepezilhydrochloride overeenstemmend met 9,12 mg donepezil.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke orodispergeerbare tablet van 5 mg bevat 183,82 mg lactose (als monohydraat) en 0,14 mg aspartaam.

Elke orodispergeerbare tablet van 10 mg bevat 183,82 mg lactose (als monohydraat) en 0,14 mg aspartaam.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet

5 mg: Witte, platte afgekante, ronde tablet met de inscriptie "L 5" aan de ene kant en vlak aan de andere kant.

10 mg: Gele, platte afgekante, ronde tablet met de inscriptie "L 10" aan de ene kant en vlak aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Donepezil Teva is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige Alzheimerdementie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen/Bejaarden

De behandeling wordt gestart in een dosis van 5 mg/dag (toediening eenmaal per dag).

De dosis van 5 mg/dag moet gedurende minstens één maand behouden blijven om de eerste klinische reacties op de behandeling te kunnen evalueren en de steady-state concentraties van donepezilhydrochloride te bereiken. Na de klinische evaluatie van de behandeling in een dosis van 5 mg/dag gedurende één maand, kan de dosis verhoogd worden tot 10 mg/dag (toediening eenmaal

per dag). De maximale aanbevolen dagdosis is 10 mg. Dosissen hoger 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 volgens aanvaarde 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 voor de patiënt regelmatig zal opvolgen. 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. De stopzetting moet overwogen worden als er niet langer aanwijzingen zijn van een therapeutisch effect. De individuele respons op donepezilhydrochloride kan niet voorspeld worden.

Bij stopzetting van de behandeling wordt een geleidelijke vermindering van de gunstige effecten van donepezilhydrochloride waargenomen. Er is geen bewijs van een rebound-effect na abrupt staken van de behandeling.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Een gelijkaardig dosisschema kan gevolgd worden bij patiënten met een nierfunctiestoornis, aangezien de klaring van donepezilhydrochloride niet beïnvloed wordt door deze aandoening.

Omwille van de mogelijke verhoogde blootstelling bij lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2), moet de dosis geleidelijk verhoogd worden in functie van de individuele tolerantie. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met 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 oraal worden ingenomen, 's avonds, juist 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.

De orodispergeerbare tablet moet op de tong gelegd worden tot ze gedispergeerd is, alvorens ze in te slikken met of zonder water, afhankelijk van de voorkeur van de patiënt.

Voor doses die niet realiseerbaar/praktisch zijn met deze sterkte, zijn andere sterktes van dit geneesmiddel beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van donepezilhydrochloride bij patiënten met ernstige Alzheimerdementie, andere types van dementie of andere types van geheugenstoornissen (bijv. ouderdomsgebonden cognitieve deterioratie) werd niet onderzocht.

Anesthesie

Donepezilhydrochloride zal, als cholinesteraseremmer, wellicht de spierrelaxatie van het succinylcholine-type tijdens anesthesie versterken.

Cardiovasculaire aandoeningen

Omwille van hun farmacologische werking, kunnen de cholinesteraseremmers vagotone effecten op de hartfrequentie hebben (bijv. bradycardie). Dit risico kan bijzonder groot zijn bij patiënten met "sick sinus syndroom" of andere supraventriculaire hartgeleidingsstoornissen, zoals sino-atriale of atrioventriculaire blok.

Er waren rapporten van syncope en epilepsieaanvallen. Bij het onderzoek van deze patiënten moet de mogelijkheid van een hartblok of lange sinuspauzen in overweging worden genomen.

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.

Gastro-intestinale aandoeningen

Patiënten die een verhoogd risico op de ontwikkeling van ulcera hebben, bijv. deze met een voorgeschiedenis van een ulcus of deze die gelijktijdig niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) krijgen, moeten opgevolgd worden voor symptomen. De klinische studies met donepezilhydrochloride toonden echter geen toename, in vergelijking met placebo, van de incidentie van peptisch ulcus of gastro-intestinale bloeding.

Genito-urinair

Hoewel dit niet waargenomen werd in klinische studies met donepezilhydrochloride, kunnen cholinomimetica bladder outflow obstruction (obstructie van de blaasafvoer) veroorzaken.

Neurologische aandoeningen

Epilepsieaanvallen

Men neemt aan dat cholinomimetica enig vermogen hebben om veralgemeende convulsies te veroorzaken. Epileptische activiteit kan echter ook een manifestatie van de ziekte van Alzheimer zijn.

Cholinomimetica kunnen het vermogen hebben om extrapyramidale symptomen te verergeren of te induceren.

Maligne neuroleptisch syndroom (MNS)

MNS, een potentieel levensbedreigende aandoening 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 myoglobulinurie (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

Omwille van hun cholinomimetische effecten, moeten cholinesteraseremmers met omzichtigheid voorgeschreven worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma of obstructief longlijden.

De gelijktijdige toediening van Donepezil Teva met andere acetylcholinesteraseremmers, agonisten of antagonistenvan het cholinerg systeem moet vermeden worden.

Ernstige leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornis.

Mortaliteit in klinische studies over vasculaire dementie

Drie klinische studies gedurende 6 maanden werden uitgevoerd bij personen die voldeden aan de NINDS-AIREN criteria voor vermoedelijke of mogelijke vasculaire dementie (VaD). De NINDS-AIREN criteria zijn ontworpen om de patiënten te identificeren waarbij de dementie alleen blijkt te wijten te zijn aan vasculaire oorzaken en om patiënten met de ziekte van Alzheimer uit te sluiten.

In de eerste studie bedroeg de mortaliteit 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 bedroeg de mortaliteit 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 bedroeg de mortaliteit 11/648 (1,7%) onder donepezilhydrochloride 5 mg en 0/326 (0%) onder placebo.

De mortaliteit voor de drie VaD studies gecombineerd in de donepezilhydrochloride groep (1,7%) was numeriek hoger dan in de placebogroep (1,1%), maar dit verschil was niet statistisch significant. De meeste sterfgevallen bij patiënten die donepezilhydrochloride of placebo innemen, lijken het gevolg te zijn van verschillende vasculair-gerelateerde oorzaken, die verwacht kunnen worden in deze bejaarde populatie met onderliggende vasculaire aandoeningen. Een analyse van alle ernstige fatale en niet-fatale vasculaire fenomenen toonde geen verschil in het percentage optreden in de donepezilhydrochloride groep in vergelijking met placebo.

In gepoolde studies over de ziekte van Alzheimer (n=4146), en als deze studies over de ziekte van Alzheimer gepoold werden met andere dementie studies met inbegrip van de studies over vasculaire dementie (totaal n=6888), was de mortaliteit in de placebogroepen numeriek hoger dan deze in de donepezilhydrochloride groepen.

Hulpstoffen

Lactose

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

Aspartaam

Aspartaam wordt gehydrolyseerd in het maagdarmkanaal na orale inname. Een van de belangrijkste hydrolyse producten is fenylalanine. Het kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie (PKU).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Donepezilhydrochloride en/of om het even welke van zijn metabolieten hebben geen inhiberend effect op het metabolisme van theofylline, warfarine, cimetidine of digoxine bij de mens. Het metabolisme van donepezilhydrochloride is 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 betrokken zijn bij het metabolisme van donepezilhydrochloride. Geneesmiddelinteractiestudies *in vitro* toonden aan dat ketoconazol en kinidine, inhibitoren van CYP3A4 en 2D6 respectievelijk, het metabolisme van donepezilhydrochloride inhiberen. Bijgevolg zouden deze en andere CYP3A4 inhibitoren, zoals itraconazol en erythromycine, en CYP2D6 inhibitoren, zoals fluoxetine, het metabolisme van donepezilhydrochloride kunnen inhiberen. 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 spiegels van donepezilhydrochloride verlagen. Aangezien de omvang van een inhiberend of een inducerend effect onbekend is, moeten dergelijke geneesmiddelcombinaties met voorzichtigheid gebruikt worden.

Donepezilhydrochloride heeft het vermogen om te interfereren met geneesmiddelen die een anticholinerge activiteit hebben. Er is ook een vermogen op synergetische activiteit bij gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen zoals succinylcholine, andere neuromusculaire inhibitoren of cholinerge agonisten of bètablokkerende stoffen 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-antiarritmica (bv. kinidine);

klasse III-antiarritmica (bv. amiodaron, sotalol);

bepaalde antidepressiva (bv. citalopram, escitalopram, amitriptyline);

andere antipsychotica (bv. fenothiazinederivaten, sertindol, pimozone, ziprasidon);

bepaalde antibiotica (bv. claritromycine, erythromycine, levofloxacin, moxifloxacin).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van donepezilhydrochloride bij zwangere vrouwen. Dierstudies toonden geen teratogeen effect maar toonden pre- en postnatale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Donepezil Teva dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding

Donepezilhydrochloride wordt uitgescheiden in de moedermelk bij ratten. Het is onbekend of donepezilhydrochloride wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens en er zijn geen studies bij vrouwen die borstvoeding geven. Bijgevolg mogen vrouwen onder donepezilhydrochloride geen borstvoeding geven.

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

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

Dementie kan de bekwaamheid om een voertuig te besturen of machines te bedienen aantasten. Bovendien kan donepezilhydrochloride vermoeidheid, duizeligheid en spierkrampen veroorzaken, vooral in het begin van de behandeling of bij een dosisverhoging. De behandelende arts moet de bekwaamheid van de patiënten onder donepezilhydrochloride om een voertuig te besturen of machines te bedienen, regelmatig evalueren.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequente bijwerkingen zijn diarree, spierkrampen, vermoeidheid, misselijkheid, braken en insomnie.

De bijwerkingen die in meer dan een geïsoleerd geval gemeld werden, worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en volgens frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet geschat worden op basis 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 Insomnia	Epilepsieaanval*	Extrapiramidale 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 Abdominale last	Gastro-intestinale bloeding, Maagulcera en duodenumulcera, Salivaire hypersecretie			
Lever- en galaandoeningen				Leverdysfunctie met inbegrip van hepatitis***		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer Zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeni- gen		Huiduitslag Pruritus				
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeni- ngen		Spierkrampen			Rhabdomyolyse****	
Nier- en urine-wegaandoeni- gen		Urine-incontinentie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatssto- ornissen	Hoofdpijn	Vermoeidheid Pijn				
Onderzoeken			Lichte stijging van de serumconce- ntratie van musculair creatinekina- se			
Letsels, intoxicaties		Ongevallen met inbegrip van valincidenten.				

- * Bij het onderzoek van patiënten met een syncope of epilepsieaanval moet de mogelijkheid van een hartblok of lange sinuspausen in overweging worden genomen (zie rubriek 4.4).
- ** Rapporten van hallucinaties, abnormale dromen, nachtmerries, agitatie en agressief gedrag verdwenen bij dosisverlaging of stopzetting van de behandeling.
- *** In gevallen van onverklaarde leverdysfunctie moet de stopzetting van Donepezil Teva 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.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

De geschatte mediane letale dosis van donepezilhydrochloride na toediening van een eenmalige orale dosis bij muizen en ratten bedraagt 45 en 32 mg/kg, respectievelijk, of ongeveer 225 en 160 maal de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg per dag. Dosisgerelateerde tekens van cholinerge stimulatie werden waargenomen bij dieren en omvatten vermindering van de spontane bewegingen,

buikgigging, wankele gang, tranenvloed, clonische convulsies, respiratoire depressie, speekselvloed, miosis, fasciculatie en een lagere temperatuur aan het lichaamsoppervlak.

Overdosering met cholinesteraseremmers kan leiden tot een cholinerge crisis die gekenmerkt wordt door ernstige misselijkheid, braken, speekselvloed, zweten, bradycardie, hypotensie, respiratoire depressie, collaps en convulsies. Een toenemende spierzwakte is mogelijk en kan leiden tot overlijden als de ademhalingsspieren aangetast zijn.

Behandeling

Er moeten algemene ondersteunende maatregelen genomen worden. Tertiaire anticholinergica zoals atropine kunnen gebruikt worden als antidotum bij overdosering met donepezilhydrochloride. De intraveneuze toediening van atropinesulfaat met titratie tot het effect is aanbevolen: een aanvangsdosis van 1,0 tot 2,0 mg intraveneus (IV) met daaropvolgende dosissen afhankelijk van de klinische respons. Atypische reacties van de bloeddruk en de hartfrequentie werden gerapporteerd met andere cholinomimetica bij gelijktijdige toediening met quaternaire anticholinergica zoals glycopyrrolaat. Het is onbekend of donepezilhydrochloride en/of zijn metabolieten geëlimineerd kunnen worden door dialyse (hemodialyse, peritoneale dialyse, of hemofiltratie).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anti-dementie geneesmiddelen, cholinesteraseremmers
ATC code: N06DA02

Werkingsmechanisme

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

Klinische werkzaamheid

Dementie van Alzheimer

Bij patiënten met Alzheimerdementie die deelnamen aan klinische studies, leidde de toediening van eenmalige dagdosissen van 5 mg of 10 mg donepezilhydrochloride tot een steady-state inhibitie van de acetylcholinesterase activiteit (gemeten in erythrocytenmembranen) van 63,6% en 77,3%, respectievelijk indien gemeten na de toediening. Er werd aangetoond dat de inhibitie van acetylcholinesterase (AChE) in de rode bloedcellen door donepezilhydrochloride gecorreleerd is met veranderingen in ADAS-cog, een gevoelige schaal die bepaalde aspecten van de cognitieve functie onderzoekt. Het vermogen van donepezilhydrochloride om het verloop van de onderliggende neuropathologie te wijzigen, werd niet bestudeerd. Bijgevolg kan men niet aannemen dat donepezilhydrochloride een effect heeft op het verloop van de ziekte.

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

In de studie gedurende 6 maanden werd een analyse uitgevoerd bij de beëindiging van de behandeling met donepezilhydrochloride op basis van een combinatie van drie werkzaamheid criteria: de ADAS-Cog (een evaluatieschaal 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 beoordeling van de vaardigheden in het gemeenschapsleven, thuis, de vrijetijdsbesteding en de persoonlijke verzorging).

De patiënten die voldeden aan de hieronder vermelde criteria werden beschouwd als responders:

Respons = Verbetering op ADAS-Cog van minstens 4 punten
 Geen deterioratie van CIBIC +
 Geen deterioratie van de Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

	% respons	
	<i>Intent-to-treat populatie n=365</i>	<i>Evalueerbare populatie n=352</i>
Placebo groep	10%	10%
Donepezil HCl 5 mg groep	18%*	18%*
Donepezil HCl 10 mg groep	21%*	22%**

* p<0,05; ** p<0,01

Donepezilhydrochloride veroorzaakte een dosisafhankelijke statistisch significante toename van het percentage patiënten die beschouwd werden als responders.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De maximale plasmaspiegels worden bereikt ongeveer 3 tot 4 uur na orale toediening. De plasmaconcentraties en de oppervlakte onder de curve stijgen evenredig met de dosis. De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 70 uur; bij toediening van multiële eenmalige dagdosissen wordt de steady state bijgevolg geleidelijk benaderd. Een approximatieve steady-state wordt bereikt binnen 3 weken na het instellen van de behandeling. Eens de steady state bereikt is, vertonen de plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride en de gerelateerde farmacodynamische activiteit weinig variabiliteit in de loop van de dag.

Voedsel heeft geen invloed op de absorptie van donepezilhydrochloride.

Distributie

Donepezilhydrochloride is ongeveer 95% gebonden aan humane plasmaproteïnen. De plasmaproteïnebinding van de actieve metaboliet 6-O-desmethyldonepezilhydrochloride is niet bekend. De distributie van donepezilhydrochloride in verschillende lichaamsweefsels werd niet volledig bestudeerd. Maar in een balansstudie bij gezonde mannelijke vrijwilligers werd 240 uur na de toediening van een eenmalige dosis van 5 mg van ¹⁴C-gemerkt donepezilhydrochloride, ongeveer 28% van het gemerkt product niet teruggevonden. Dit suggereert dat donepezilhydrochloride en/of zijn metabolieten gedurende meer dan 10 dagen in het lichaam kunnen blijven.

Biotransformatie/Eliminatie

Donepezilhydrochloride wordt onveranderd uitgescheiden in de urine en wordt gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem tot multiële metabolieten, die niet allemaal geïdentificeerd werden. Na toediening van een eenmalige dosis van 5 mg van ¹⁴C-gemerkt donepezilhydrochloride, was de plasmatische radioactiviteit, uitgedrukt als een percent van de toegediende dosis, voornamelijk aanwezig als ongewijzigd donepezilhydrochloride (30%), 6-O-desmethyldonepezilhydrochloride (11% - de enige metaboliet met een activiteit die vergelijkbaar is met donepezilhydrochloride), donepezilhydrochloride-cis-N-oxide (9%), 5-O-desmethyldonepezilhydrochloride (7%) en het glucuronideconjugaat van 5-O-desmethyl-donepezilhydrochloride (3%). Ongeveer 57% van de totaal toegediende radioactiviteit werd teruggevonden in de urine (17% als ongewijzigd donepezilhydrochloride), en 14,5% werd teruggevonden in de feces; dit wijst erop dat biotransformatie en urinaire excretie de belangrijkste eliminatiewegen zijn. Er zijn geen aanwijzingen van enterohepatische recirculatie van donepezilhydrochloride en/of één van zijn metabolieten.

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

Speciale patiënten

Het geslacht, het ras en de rookgewoonten hebben geen klinisch significante invloed op de plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride. De farmacokinetiek van donepezilhydrochloride werd niet formeel bestudeerd bij gezonde bejaarden of bij patiënten met de ziekte van Alzheimer of vasculaire dementie. Maar de gemiddelde plasmaspiegels bij de patiënten lagen dicht bij deze die waargenomen werden bij jonge gezonde vrijwilligers.

Patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis hebben verhoogde steady state concentraties van donepezilhydrochloride; de gemiddelde oppervlakte onder de curve was met 48% toegenomen en de gemiddelde piekplasmaconcentraties waren met 39% gestegen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uitgebreide dierstudies toonden aan dat deze stof weinig effecten veroorzaakt buiten de beoogde farmacologische effecten die overeenstemmen met zijn werking als cholinerge stimulator (zie rubriek 4.9).

Donepezilhydrochloride is niet mutageen in mutatie testen op bacteriële en zoogdiercellen. *In vitro* werden sommige clastogene effecten waargenomen in concentraties die duidelijk toxisch waren voor de cellen en die meer dan 3000 maal hoger waren dan de steady-state plasmaconcentraties. In het muis micronucleus model *in vivo* werden geen clastogene of andere genotoxische effecten waargenomen. Er waren geen aanwijzingen van een oncogeen vermogen in carcinogeniciteitsstudies op lange termijn bij ratten of muizen.

Donepezilhydrochloride had geen effect op de fertiliteit bij ratten, en was niet teratogeen bij ratten of konijnen, maar het had een licht effect op het aantal doodgeboorten en op de overleving van de jongen indien het werd toegediend aan drachtige ratten in dosissen die 50-maal hoger lagen dan de dosis bij de mens (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Hypromellose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Crospovidon
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Aspartaam (E951)
Magnesiumstearaat
10 mg: geel ijzeroxide (E172)

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

Strip (OPA/Alu/PVC – Aluminium (peel-off) strip), gewone en kalenderverpakkingen
Verpakkingsgrootten: 1, 7, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 of 120 orodispergeerbare tabletten
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

5 mg: BE362677
10 mg: BE362686

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/02/2010

Datum van laatste verlenging: 21/06/2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2024