SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Donepezil Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten
Donepezil Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

5 mg: Hulpstoffen met bekend effect:
19 mg lactose/filmomhulde tablet
0,2 mg sojalecithine/filmomhulde tablet

10 mg: Hulpstoffen met bekend effect:
38 mg lactose/filmomhulde tablet
0,4 mg sojalecithine/filmomhulde tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

5 mg: witte, ronde (diameter 7 mm) filmomhulde tablet
10 mg: gele, ronde (diameter 9 mm) filmomhulde tablet met een breukstreep. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Volwassenen/Bejaarden:
De behandeling wordt gestart met 5 mg/dag (dosis in een gift per dag). De dosis van 5 mg/dag moet minstens een maand worden voortgezet zodat de klinische respons op de behandeling zo snel mogelijk geëvalueerd kan worden en steadystateconcentraties van donepezilhydrochloride bereikt kunnen worden. Na de klinische evaluatie van de behandeling met 5 mg/dag na een maand kan de dosis worden verhoogd tot 10 mg/dag (dosis in een gift per dag). De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 10 mg. Hogere dosissen dan 10 mg/dag werden niet bestudeerd in klinische studies.

De behandeling moet worden gestart en gesuperviseerd door een arts die ervaring heeft met de 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 de inname van het geneesmiddel regelmatig kan controleren voor 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 wordt een geleidelijke afname van het gunstige effect van donepezil vastgesteld.

Nier- en leverstoornissen:
Bij patiënten met een nieraandoening kan een vergelijkbaar doseerschema worden gevolgd omdat deze aandoening de donepezilhydrochlorideklaring niet aantast.

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

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

Wijze van toediening:
De filmomhulde tablet moet peroraal 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 Sandoz 's ochtends worden overwogen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Anesthesie:
Donepezil is een cholinesteraseremmer en zal waarschijnlijk de succinylcholinevorm van spierrelaxatie tijdens een narcose versterken.

Hart- en vaatziekten:
Cholinesteraseremmers kunnen door hun farmacologische werking vagotone effecten hebben op de hartslag (bv. bradycardie). Het vermogen daartoe kan vooral belangrijk zijn voor patiënten met een 'sick-sinussyndroom' of andere supraventriculaire hartgeleidingsstoornissen zoals een sinoatriaal of atrioventriculair blok.
Er werden syncopes en epilepsieaanvallen gemeld. Als zulke patiënten worden onderzocht, moet de mogelijkheid van een hartblok of lange sinusale pauzes 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 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 (bv. niet-gecompenseerd hartfalen, recent hartinfarct, bradyaritmieën) of elektrolytstoornissen (hypokaliëmie, hypomagnesiëmie). Klinische monitoring (ECG) kan noodzakelijk zijn.

Gastro-intestinale aandoeningen:
Patiënten met een verhoogd risico op ulcera, bv. patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera of patiënten die tegelijkertijd niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen innemen (NSAID's) moeten op symptomen worden gecontroleerd. In de klinische studies met donepezil werd echter in vergelijking met placebo geen toename aangetoond in de incidentie van peptische ulcera of een gastro-intestinale bloeding.

Urogenitaal:
Cholinomimetica kunnen een obstructie van de blaasuitstroom veroorzaken, maar dat werd niet vastgesteld in klinische studies met donepezil.

Neurologische aandoeningen:
Epilepsieaanvallen: er wordt verondersteld dat cholinomimetica veralgemeende convulsies kunnen veroorzaken. Epileptische activiteit kan echter ook een teken van de ziekte van Alzheimer zijn. Cholinomimetica kunnen extrapiramidale symptomen verergeren of uitlokken.

Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS): MNS, een mogelijk levensbedreigende aandoening, die wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierrigiditeit, autonome instabiliteit, verminderd bewustzijn en verhoogde serumcreatinefosfokinasespiegels, is zeer zelden gerapporteerd in samenhang met donepezil, vooral bij patiënten die tegelijkertijd antipsychotica kregen. Andere tekenen kunnen zijn: myoglobinurie (rabdomyolyse) en acuut nierfalen. Als een patiënt tekenen en symptomen van een MNS ontwikkelt of zich meldt met onverklaarde hoge koorts zonder verdere klinische tekenen van MNS, moet de behandeling worden stopgezet.

Longaandoeningen:
Cholinesteraseremmers moeten wegens hun cholinomimetische werking voorzichtig worden voorgeschreven bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma of een obstructieve longaandoening.

Het moet worden vermeden om donepezil samen met andere acetylcholinesteraseremmers, agonisten of antagonisten van het cholinerge systeem toe te dienen.

Ernstige leverstoornis:
Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverstoornis.

Mortaliteit in klinische studies naar vasculaire dementie:
Er werden drie klinische studies van zes maanden uitgevoerd. Daarin werden mensen bestudeerd die beantwoordden aan de NINDS-AIREN-criteria voor vermoedelijke of mogelijke vasculaire dementie (VaD). De NINDS-AIREN-criteria zijn ontwikkeld om patiënten te identificeren met dementie die alleen aan vasculaire oorzaken te wijten lijkt te zijn en om patiënten met alzheimerdementie uit te sluiten. In de eerste 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 bloedvatengebonden oorzaken. Dat kan worden verwacht in deze bejaarde populatie met onderliggende vasculaire aandoeningen. Uit een analyse van alle ernstige niet-fatale en fatale vasculaire evenementen 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 = 4 146) 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 = 6.888) was het sterftecijfer in de placebogroepen numeriek hoger dan dat in de donepezilhydrochloridegroepen.

Lactose en glucose:
Donepezil Sandoz filmomhulde tabletten bevatten lactose en maiszetmeel (bron van glucose). 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

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 (bv. kinidine);
klasse III-antiaritmica (bv. amiodaron, sotalol);
bepaalde antidepressiva (bv. citalopram, escitalopram, amitriptyline);
andere antipsychotica (bv. fenothiazinederivaten, sertindol, pimozide, ziprasidon);
bepaalde antibiotica (bv. claritromycine, erytromycine, levofloxacine, moxifloxacine).

Donepezilhydrochloride en/of een van zijn metabolieten remmen het metabolisme van theofylline, warfarine, cimetidine of digoxine bij mensen niet. Het metabolisme van donepezilhydrochloride wordt niet aangetast door gelijktijdige toediening van digoxine of cimetidine. In *in-vitro*studies werd aangetoond dat de cytochroom P450-iso-enzymes 3A4 en in mindere mate 2D6 betrokken zijn bij het metabolisme van donepezil. In studies naar geneesmiddeleninteracties die *in vitro* werden uitgevoerd, werd aangetoond dat ketoconazol en quinidine, remmers van respectievelijk CYP3A4 en 2D6, het donepezilmetabolisme remmen. Daarom kunnen die en andere CYP3A4-remmers zoals itraconazol en erythromycine en CYP2D6-remmers zoals fluoxetine het donepezilmetabolisme remmen. In een studie met gezonde vrijwilligers verhoogde ketoconazol de gemiddelde donepezilconcentraties met ongeveer 30%. Enzyminductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine en alcohol, kunnen de donepezilspiegels verlagen. Omdat de omvang van een remmend of inducerend effect niet bekend is, moeten zulke geneesmiddelencombinaties voorzichtig worden gebruikt. Donepezilhydrochloride kan met geneesmiddelen met anticholinerge activiteit interfereren. Ze kunnen ook synergetische activiteit vertonen bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen zoals succinylcholine, andere neuromusculaire blokkers of cholinerge agonisten of bètablokkers, die een effect hebben op de hartgeleiding.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:
Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van donepezil bij zwangere vrouwen.
Uit experimenteel onderzoek bij dieren is geen teratogeen effect gebleken, maar wel pre- en postnatale toxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.
Donepezil mag niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding:
Donepezil wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Het is niet bekend of donepezilhydrochloride wordt uitgescheiden in de moedermelk bij mensen. Er zijn geen studies met vrouwen die borstvoeding geven. Daarom mogen vrouwen die donepezil innemen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid:
In dierexperimenteel onderzoek werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3); maar er zijn geen adequate gegevens over de effecten op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

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

Dementie kan de rijvaardigheid aantasten of het vermogen om machines te bedienen in gevaar brengen. Bovendien kan donepezil vermoeidheid, duizeligheid en spierkrampen veroorzaken, vooral als de dosis wordt gestart of verhoogd. De behandelende arts moet routinematig evalueren of patiënten onder donepezil nog kunnen rijden of nog ingewikkelde machines kunnen bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentste bijwerkingen zijn diarree, spierkrampen, vermoeidheid, nausea, braken, hoofdpijn en insomnia.

De bijwerkingen die vaker dan een losstaand geval werden gemeld, worden hierna vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequenties zijn gedefinieerd als:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100 tot < 1/10)
Soms (≥ 1/1 000 tot < 1/100)
Zelden (≥1/10 000 tot <1/1 000)
Zeer zelden (<1/10 000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaan-klassen	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Frequentie niet bekend**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Verkoudheid				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie				
Psychische stoornissen		Hallucinaties** Agitatie** Agressief gedrag** Abnormale dromen en nachtmerries**				Verhoogd libido, hyper-seksualiteit
Zenuwstelselaan-doeningen		Syncope* Duizeligheid Insomnia	Epilepsie-aanvallen*	Extrapiramidale symptomen	Maligne Neuroleptica Syndroom	Pleurothotonus (Pisa-syndroom)
Hartaandoeningen			Bradycardie	Sinoatriaal blok Atrioventricu-lair blok		Polymorfe ventriculaire tachycardie met inbegrip van Torsade de Pointes; verlengd QT-interval op elektro-cardiogram
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree Nausea	Braken Abdominale	Maagdarm-bloeding Maag- en			

		klachten	duodenumul-cera Salivaire hypersecretie			
Lever- en galaandoeningen				Leverdisfunctie inclusief hepatitis***		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash Jeuk				
Skeletspierstelsel-, bindweefsel en botaandoeningen		Spierkrampen			Rabdo-myolyse****	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urine-incontinentie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Hoofdpijn	Vermoeidheid Pijn				
Onderzoeken			Kleine stijging van de serum-concentratie van spier-creatine-kinase			
Letsels en intoxicaties		Ongevallen met inbegrip van valincidenten				

*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.
****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 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 dodelijke dosis donepezilhydrochloride na toediening van een orale dosis bij muizen en ratten is respectievelijk 45 en 32 mg/kg of ongeveer 225 en 160 keer de maximale aanbevolen dosis voor mensen van 10 mg per dag.

Symptomen:
Bij dieren werden dosisgebonden tekenen van cholinerge stimulatie vastgesteld, onder andere minder spontane bewegingen, buikligging, een wankele gang, tranenvloed, clonische convulsies, ademhalingsdepressie, speekselvloed, miosis, fasciculaties en een lagere huidtemperatuur.

Overdosering met cholinesteraseremmers kan een cholinerge crisis veroorzaken, die wordt gekenmerkt door ernstige nausea, braken, speekselvloed, zweten, bradycardie, hypotensie, ademhalingsdepressie, collaps en convulsies. Verhoogde spierzwakte is mogelijk en kan dodelijk zijn als de ademhalingsspieren betrokken zijn.

Behandeling:
Zoals bij elk geval van overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen. Tertiaire anticholinergica, bijvoorbeeld atropine, kunnen als antidotum worden gebruikt bij een overdosering met donepezil. Atropinesulfaat intraveneus dat wordt getitreerd tot een effect wordt bereikt, is aanbevolen: een aanvankelijke dosis van 1,0 tot 2,0 mg intraveneus met erop volgende dosissen op basis van de klinische respons. Een atypische respons betreffende bloeddruk en hartslag werd gemeld met andere cholinomimetica als ze samen met kwaternaire anticholinergica zoals glycopyrrolaat werden toegediend. Het is niet bekend of donepezilhydrochloride en/of zijn metabolieten met dialyse (hemodialyse, peritoneale dialyse of hemofiltratie) kunnen worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antidementiegeneesmiddelen, anticholinesterases
ATC-code: N06DA02

Donepezilhydrochloride is een specifieke en omkeerbare remmer van acetylcholinesterase, het belangrijkste cholinesterase in de hersenen. Donepezilhydrochloride is *in vitro* een meer dan 1 000-maal krachtigere remmer van dat enzym dan van butyrylcholinesterase, een enzym dat hoofdzakelijk aanwezig is buiten het centrale zenuwstelsel.

Bij patiënten met alzheimerdementie die deelnamen aan klinische studies veroorzaakte de toediening van een dosis van 5 mg of 10 mg donepezilhydrochloride per dag een steadystateremming van de werking van acetylcholinesterase (gemeten in de erythrocytenmembranen) van respectievelijk 63,6% en 77,3% als na de toediening van de dosis werd gemeten. Er werd aangetoond dat de remming van acetylcholinesterase (AChE) in de rode bloedcellen door donepezilhydrochloride overeenstemde met veranderingen in de ADAS-cog, een gevoelige schaal die zorgvuldig gekozen aspecten van de cognitie onderzoekt. Het vermogen van donepezilhydrochloride om het verloop van de onderliggende neurologische aandoening te veranderen werd niet bestudeerd. Bijgevolg kan er niet van worden uitgegaan dat donepezil een effect heeft op de progressie van de aandoening.
De doeltreffendheid van een behandeling van alzheimerdementie 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 doeltreffendheidscriteria: de ADAS-Cog (een meting van de cognitieve prestaties), de Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (een meting van het algemene functioneren) en de Activities of Daily Living Subschaal van de Clinical Dementia Rating Scale (een meting van de mogelijkheden bij activiteiten in de 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 subschaal van de Clinical Dementia Rating Scale

	% Respons	
	Intent-to-treatpopulatie n = 365	Evalueerbare populatie n = 352
Placebogroep	10%	10%
Donepezilhydrochloride 5 mg-groep	18%*	18%*
Donepezilhydrochloride 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 plasmaspiegels worden ongeveer 3 tot 4 uur na orale toediening bereikt. De plasmaconcentraties en het gebied onder de curve stijgen in verhouding met de dosis. De eindhalfwaardetijd is ongeveer 70 uur. Bijgevolg leidt de toediening van meerdere dosissen in een gift per dag tot een geleidelijke benadering van de steady state. De benaderende steady-state wordt binnen drie weken na de start van de behandeling bereikt. Zodra de steady-state bereikt is, vertonen de plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride en de gerelateerde farmacodynamische werking weinig variabiliteit in de loop van de dag.
Voedsel heeft geen effect op de absorptie van donepezilhydrochloride.

Distributie:
Donepezilhydrochloride is voor ongeveer 95% aan humane plasmaproteïnen gebonden. De plasmaproteïnebinding van de werkzame metaboliet 6-O-desmethyldonepezil is niet bekend. De distributie van donepezilhydrochloride in verschillende lichaamsweefsels werd niet afdoend bestudeerd. In een mass- balancestudie die bij gezonde mannelijke vrijwilligers werd uitgevoerd, werd echter 240 uur na de toediening van een eenmalige dosis van 5 mg ^{14}C-gemerkte donepezilhydrochloride ongeveer 28% van de merkstof niet gerecupereerd. Dat wijst erop dat donepezilhydrochloride en/of zijn metabolieten meer dan 10 dagen in het lichaam kunnen blijven.

Biotransformatie/Eliminatie:
Donepezilhydrochloride wordt intact in de urine uitgescheiden én door het cytochroom P450-systeem in meerdere metabolieten omgezet, die niet allemaal werden geïdentificeerd. Na toediening van een eenmalige dosis van 5 mg met ^{14}C-gemerkte donepezilhydrochloride was de plasmaradioactiviteit, uitgedrukt als een percentage van de toegediende dosis, eerst aanwezig als intact donepezilhydrochloride (30%), 6-O-desmethyldonepezil (11% – enige metaboliet die een vergelijkbare werkzaamheid vertoont als donepezilhydrochloride), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5-O-desmethyldonepezil (7%) en het glucuronideconjugaat van 5-O-desmethyldonepezil (3%). Ongeveer 57% van de totale toegediende radioactiviteit werd teruggevonden in de urine (17% als onveranderde donepezil), en 14,5% werd teruggevonden in de feces, wat wijst op biotransformatie en urinaire excretie als de primaire eliminatiewegen. Er zijn geen tekens die wijzen op enterohepatische recirculatie van donepezilhydrochloride en/of een van zijn metabolieten.
De plasmaconcentraties van donepezil nemen af 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 donepezil werd niet formeel bestudeerd bij gezonde bejaarden of bij patiënten met alzheimer- of vasculaire dementie. De gemiddelde plasmaspiegels bij patiënten benaderen die van jonge gezonde vrijwilligers echter sterk. Patiënten met licht tot matig leverfalen hadden verhoogde donepezil steady-stateconcentraties; 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. Dat is in overeenstemming met zijn werking als een 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 3 000 keer hoger dan de steady-stateconcentraties waren. 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

Kern van de tablet:
Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Maiszetmeel
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de tablet:
5 mg:
polyvinylalcohol
talk
titaniumdioxide (E 171)
macrogol 3350
sojalecithine

10 mg:
polyvinylalcohol
talk
titaniumdioxide (E 171)
macrogol 3350
sojalecithine
geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6 maanden na de eerste opening van de HDPE-fles

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminiumblisterverpakking
Verpakkingsgrootten van 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1 of 120 filmomhulde tabletten

HDPE-fles met een PP- of een HDPE-schroefdop
Verpakkingsgrootte van 100 of 250 filmomhulde 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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Donepezil Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE327801
Donepezil Sandoz 5 mg filmomhulde tabletten (fles): BE327817
Donepezil Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking): BE327826
Donepezil Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten (fles): BE327835

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 november 2008
Datum van laatste verlenging: 12 december 2016

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 06/2026
Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2026