

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aricept 5 mg filmomhulde tabletten
Aricept 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg donepezilhydrochloride, equivalent aan 4,56 mg donepezil base.
Hulpstof met bekend effect: Elke 5 mg tablet bevat 87,17 mg lactose.

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg donepezilhydrochloride, equivalent aan 9,12 mg donepezil base.
Hulpstof met bekend effect: Elke 10 mg tablet bevat 174,33 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

ARICEPT 5 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ronde, biconvexe tabletten, aan de ene kant gemerkt met 'ARICEPT' en aan de andere kant met '5'.

ARICEPT 10 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ronde, biconvexe tabletten, aan de ene kant gemerkt met 'ARICEPT' en aan de andere kant met '10'.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

ARICEPT filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige Alzheimerdementie.

4.2 Dosering en wijze van toedieningDosering*Volwassenen/Ouderen*

De behandeling wordt ingesteld met een dosis van 5 mg/dag (eenmaal daagse toediening). De dosis van 5 mg/dag dient minstens een maand te worden aangehouden, teneinde de eerste klinische reacties op de behandeling te kunnen evalueren en de steady-state concentraties van donepezilhydrochloride te bereiken. Afhankelijk van de klinische evaluatie van de behandeling na toediening van 5 mg/dag gedurende een maand kan de dosis van ARICEPT verhoogd worden tot 10 mg/dag (eenmaal daagse toediening). De

maximale aanbevolen dagdosis is 10 mg. Dosissen van meer dan 10 mg/dag werden niet onderzocht in klinische studies.

De behandeling moet ingesteld en gesuperviseerd worden door een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van Alzheimerdementie. De diagnose moet gesteld worden volgens aanvaarde richtlijnen (bijv. DSM IV, ICD 10). Een behandeling met donepezil dient alleen te worden ingesteld indien een zorgverstrekker beschikbaar is die regelmatig zal toezien op het gebruik van het geneesmiddel door de patiënt. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang er een therapeutisch voordeel is voor de patiënt. Daarom dient het klinische voordeel van donepezil regelmatig opnieuw te worden geëvalueerd. Stopzetting van de behandeling dient overwogen te worden wanneer er geen aanwijzingen meer zijn voor een therapeutisch effect. De individuele reactie op donepezil kan niet worden voorspeld.

Na het staken van de behandeling wordt een geleidelijke vermindering van de gunstige effecten van ARICEPT gezien.

Pediatrische patiënten

ARICEPT is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Patiënten met nier- en leverinsufficiëntie

Aangezien de klaring van donepezilhydrochloride door nierinsufficiëntie niet beïnvloed wordt, kan voor patiënten met deze aandoening een zelfde doseringsschema worden toegepast.

Gezien de mogelijk verhoogde blootstelling bij lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2) dient de dosisescalatie plaats te vinden in functie van de individuele tolerantie. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Wijze van toediening

ARICEPT 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 ARICEPT 's ochtends worden overwogen.

4.3. Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van ARICEPT bij patiënten met ernstige Alzheimerdementie, andere types van dementie of andere types van geheugenstoornissen (bijv. leeftijdgerelateerde cognitieve achteruitgang) is niet onderzocht.

Anesthesie

Als cholinesterase-inhibitor zal ARICEPT de spierontspanning van het type succinylcholine gedurende de anesthesie waarschijnlijk versterken.

Hart- en bloedvataandoeningen

Door hun farmacologische werking kunnen cholinesterase-inhibitoren vagotone effecten uitoefenen op het hartritme (bijv. bradycardie). Het potentieel voor deze werking kan bijzonder belangrijk zijn bij patiënten

met het "sick sinus syndroom" of andere supraventriculaire hartgeleidingsstoornissen, zoals sinoatriaal of atrioventriculair blok.

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

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.

Maagdarmstelselaandoeningen

Patiënten met een verhoogd risico op het ontstaan van ulcera, bijv. deze met een voorgeschiedenis van ulcusziekte of deze die concomitant behandeld worden met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), dienen van dichtbij gevolgd te worden voor mogelijke symptomen. Toch wezen de klinische studies met ARICEPT niet op een toename van de incidentie van maagdarmzweren of gastro-intestinale bloedingen in vergelijking met de placebo.

Urogenitale aandoeningen

Ofschoon niet waargenomen in klinische studies met ARICEPT, kunnen cholinomimetica een obstructie van de blaaslediging veroorzaken.

Zenuwstelselaandoeningen

Epileptische insulden: Cholinomimetica worden geacht enig potentieel te bezitten om veralgemeende convulsies te veroorzaken. Toch kan de epileptische activiteit ook een manifestatie zijn van de ziekte van Alzheimer.

Cholinomimetica kunnen het potentieel bezitten om extrapiramidale 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 myoglobinerurie (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.

Longziekten

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

Concomitante toediening van ARICEPT met andere acetylcholinesteraseremmers, agonisten of antagonist van het cholinergisch systeem is te vermijden.

Ernstige leverinsufficiëntie

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Mortaliteit in klinische studies betreffende vasculaire dementie

Drie klinische studies van 6 maanden 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 de 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 mortaliteitcijfers 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 mortaliteitcijfers 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 mortaliteitcijfers 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%), ofschoon het verschil statistisch niet significant was. De meerderheid van de overlijdens bij de patiënten behandeld met donepezilhydrochloride of met placebo blijken het gevolg te zijn van verschillende vasculaire oorzaken, die te verwachten zijn in deze populatie van ouderen met een onderliggende vasculaire ziekte. Een analyse van alle ernstige niet-fatale en fatale vasculaire incidenten toonde geen verschil aan in hun frequentie van voorkomen tussen de donepezilhydrochloridegroep en de placebogroep.

In gepoolde studies betreffende de ziekte van Alzheimer (n=4146), en wanneer deze studies werden gepoold met andere dementiestudies waaronder de vasculaire dementiestudies (totaal n=6888), overtroffen de mortaliteitcijfers in de placebogroepen numeriek deze in de donepezilhydrochloridegroepen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Donepezilhydrochloride en/of eender welke van zijn metabolieten inhiberen niet het metabolisme van theofylline, warfarine, cimetidine of digoxine bij de mens. Het metabolisme van donepezilhydrochloride wordt niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van digoxine of cimetidine. In vitro studies toonden aan dat de iso-enzymen 3A4, en in mindere mate 2D6, van cytochroom P450 een rol spelen in het metabolisme van donepezil. Geneesmiddelinteractiestudies in vitro tonen aan dat ketoconazol en kinidine, inhibitoren van respectievelijk CYP3A4 en 2D6, het donepezilmetabolisme inhiberen. Daarom zouden deze en andere CYP3A4-inhibitoren, zoals itraconazol en erytromycine, en CYP2D6-inhibitoren, zoals fluoxetine, het donepezilmetabolisme kunnen inhiberen. In een studie bij gezonde vrijwilligers verhoogde ketoconazol de gemiddelde donepezilconcentraties met ongeveer 30%.

Enzyminductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine en alcohol, kunnen de donepezilconcentraties verminderen. Aangezien de omvang van een inhiberend of inducerend effect onbekend is, dienen dergelijke geneesmiddelcombinaties met voorzichtigheid te worden gebruikt. Donepezilhydrochloride bezit het potentieel om te interfereren met medicaties met een anticholinergische activiteit. Er is ook een potentieel voor een synergistische werking bij concomitante behandeling van donepezilhydrochloride met medicaties zoals succinylcholine, andere neuromusculaire blokkers of cholinergische agonisten of bètablokkers die effecten uitoefenen 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-antiaritmica (bv. amiodaron, sotalol)
- Bepaalde antidepressiva (bv. citalopram, escitalopram, amitriptyline)
- Andere antipsychotica (bv. fenothiazinederivaten, sertindol, pimozone, ziprasidon)
- Bepaalde antibiotica (bv. claritromycine, erytromycine, levofloxacin, moxifloxacin).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit dieronderzoek is geen teratogeen effect gebleken, maar wel peri- en postnatale toxiciteit (zie rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het mogelijke risico bij de mens is onbekend.

ARICEPT mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Donepezil wordt uitgescheiden in de melk van ratten. Het is niet bekend of donepezilhydrochloride in de moedermelk uitgescheiden wordt en er zijn geen studies uitgevoerd bij borstvoeding gevende vrouwen. Daarom dienen vrouwen onder donepezil geen borstvoeding te geven.

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

De bijwerkingen die in meer dan een geïsoleerd geval gemeld werden, zijn in de volgende tabel per systeem/orgaanklasse en frequentie opgenomen. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: 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 met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Gewone verkoudheid				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexie				
Psychische stoornissen		Hallucinaties* * Agitatie** Agressief gedrag**				Verhoogd libido, hyperseksualiteit

		Abnormale dromen en nachtmerries*				
Zenuwstelselaandoeningen		Syncope* Duizeligheid Slapeloosheid	Epileptisch insult*	Extrapiramidale symptomen	Maligne neuroleptisch syndroom	Pleurothotonus (Pissyndroom)
Hartaandoeningen			Bradycardie	Sinoatriaal blok Atrioventriculair blok		Polymorfe ventriculaire tachycardie met inbegrip van Torsade de Pointes; verlengd QT-interval op elektrocardiogram
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Misselijkheid	Braken Buikklachten	Gastro-intestinale bloeding Maagdarmszweren Salivair hypersecretie			
Lever- en galaaandoeningen				Leverdisfunctie waaronder hepatitis***		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Uitslag Pruritis				
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierkrampen			Rabdomyolyse****	
Nier- en urinewegaandoeningen		Urinaire incontinentie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Hoofdpijn	Vermoeidheid Pijn				
Onderzoeken			Lichte toename van de serumconcentratie van creatinekinase			
Letsels en intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Ongevallen met inbegrip van valincidenten				

* Bij het onderzoek van patiënten met syncope of epileptische insulden moet de mogelijkheid van hartblok of sinusgeleidingsstoornissen overwogen worden (zie rubriek 4.4).

** Gevallen van hallucinaties, abnormale dromen, nachtmerries, agitatie en agressief gedrag verdwenen bij dosisverlaging of stopzetting van de behandeling.

*** In gevallen van onverklaarbare leverdisfunctie dient het staken van ARICEPT te worden overwogen.

**** Er is gemeld dat rhabdomyolyse onafhankelijk van het 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

De geschatte mediane letale dosis van donepezilhydrochloride na toediening van één enkele orale dosis aan muizen en ratten bedraagt respectievelijk 45 en 32 mg/kg, of ongeveer 225 en 160 maal de maximale aanbevolen humane dosis van 10 mg per dag. Dosisgerelateerde tekens van cholinergische stimulatie werden waargenomen bij dieren en omvatten een vermindering van de spontane bewegingen, buikligging, wankelende tred, tranenvloed, klonische convulsies, respiratoire depressie, speekselvloed, myosis, fasciculatie en temperatuurvermindering aan de lichaamsoppervlakte.

Overdosering met cholinesterase-inhibitoren kan resulteren in een cholinergische aanval, gekenmerkt door ernstige misselijkheid, braken, speekselvloed, zweten, bradycardie, hypotensie, respiratoire depressie, collaps en convulsies. Toenemende spierzwakte is mogelijk en kan fataal zijn indien de ademhalingsspieren aangetast zijn.

Zoals in elk geval van overdosering, dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen. Tertiaire anticholinergica zoals atropine kunnen als antidotum gebruikt worden in geval van overdosering met ARICEPT. Intraveneuze toediening van atropinesulfaat, met bepaling van de optimale dosis door middel van doseringsaanpassingen, is aanbevolen. Daartoe bedraagt de aanvangsdosis 1,0 à 2,0 mg IV en zijn de daaropvolgende dosissen afhankelijk van de klinische reactie. Atypische reacties van bloeddruk en hartritme zijn gemeld met andere cholinomimetica wanneer zij gelijktijdig werden toegediend met quaternaire anticholinergica zoals glycopyrrolaat. Men weet niet of donepezilhydrochloride en/of zijn metabolieten kunnen worden verwijderd door dialyse (hemodialyse, peritoneale dialyse of hemofiltratie).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van dementie; anticholinesterases; 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 van butyrylcholinesterase, een enzym dat vooral buiten het centraal zenuwstelsel aanwezig is.

Alzheimerdementie

Bij patiënten met Alzheimerdementie die deelnamen aan klinische studies, resulteerde de toediening van eenmaal daagse dosissen van 5 mg of 10 mg ARICEPT in een steady-state inhibitie van de acetylcholinesterase-activiteit (gemeten in de erytrocytmembranen) van respectievelijk 63,6% en 77,3%, gemeten na de toediening.

De inhibitie van acetylcholinesterase (AChE) in de rode bloedcellen door donepezilhydrochloride bleek te correleren met wijzigingen in de ADAS-cog, een evaluatieschaal die geselecteerde aspecten van de cognitieve functies meet. Het potentieel van donepezilhydrochloride om het verloop van de onderliggende neuropathologie te wijzigen, is niet onderzocht. Men kan dus niet zeggen dat ARICEPT enig effect uitoefent op de progressie van de ziekte.

De doeltreffendheid van de behandeling van Alzheimerdementie met ARICEPT is 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 donepezilbehandeling een analyse gemaakt op basis van een combinatie van drie doeltreffendheidscriteria: de ADAS-cog (een evaluatieschaal van de cognitieve functies), de Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (CIBIC) (een meting van het globaal functioneren) en de Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (beoordeling van de vaardigheden in het gemeenschapsleven, thuis, de vrijetijdsbesteding en de zelfzorg).

De patiënten die op de behandeling reageerden, waren die welke aan de volgende criteria voldeden:

Respons = Verbetering met ten minste 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		
	Globale behandelde populatie n = 365	Evalueerbare populatie n = 352
Placebogroep	10%	10%
ARICEPT 5 mg groep	18%*	18%*
ARICEPT 10 mg groep	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

ARICEPT resulteerde in een dosisafhankelijke statistisch significante toename van het percentage patiënten die op de behandeling reageerden.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

De maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 3 tot 4 uur na orale toediening bereikt.

De plasmaconcentraties en de oppervlakte onder de curve stijgen evenredig met de dosis. De terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 70 uur; de toediening van multiële eenmaal daagse dosissen resulteert dus in een geleidelijk bereiken van de steady-state. De 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 daaraan gerelateerde farmacodynamische activiteit weinig variabiliteit gedurende de dag.

Voedsel had geen invloed op de absorptie van donepezilhydrochloride.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van donepezilhydrochloride bij de mens bedraagt ongeveer 95%. De plasma-eiwitbinding van de actieve metaboliet 6-O-desmethyldonepezil is niet bekend. De distributie van donepezilhydrochloride in verschillende lichaamsweefsels werd nog niet grondig bestudeerd.

Echter, in een massabalansstudie uitgevoerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers, werd 240 uur na de toediening van één enkele 5 mg dosis 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 organisme kunnen persisteren.

Biotransformatie/Eliminatie

Donepezilhydrochloride wordt deels in ongewijzigde vorm uitgescheiden met de urine en deels door het cytochroom P450 gemetaboliseerd in talrijke metabolieten, die niet allemaal geïdentificeerd werden. Na de toediening van één enkele 5 mg dosis van ^{14}C -gemerkt donepezilhydrochloride was de plasmaradioactiviteit, uitgedrukt als een percentage van de toegediende dosis, voornamelijk aanwezig in de vorm van ongewijzigd donepezilhydrochloride (30%), 6-O-desmethyldonepezil (11% - de enige metaboliet met een gelijkaardige 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 dosis radioactiviteit werd teruggevonden in de urine (17% in de vorm van ongewijzigd donepezil), en 14,5% werd teruggevonden in de faeces; dit wijst erop dat biotransformatie en urinaire uitscheiding de belangrijkste eliminatiewegen zijn. Niets wijst erop dat donepezilhydrochloride en/of een van zijn metabolieten in de enterohepatische circulatie heropgenomen worden.

De plasmadonepezilconcentraties verminderen met een halfwaardetijd van ongeveer 70 uur.

Het geslacht, het ras en een voorgeschiedenis van tabaksgebruik hebben geen klinisch significante invloed op de plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride. De farmacokinetiek van donepezil is niet formeel bestudeerd bij gezonde bejaarden, noch bij patiënten met Alzheimerdementie of vasculaire dementie.

Toch lagen de gemiddelde plasmaconcentraties bij de patiënten dicht bij die van jonge gezonde vrijwilligers.

Patiënten met een licht tot matig verstoorde leverfunctie hadden verhoogde steady-state donepezilconcentraties; 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). Donepezil is niet mutageen in studies betreffende mutaties van bacteriële en zoogdiercellen. Bepaalde clastogene effecten werden waargenomen in vitro bij concentraties die duidelijk toxisch zijn voor de cellen en meer dan 3000 maal hoger liggen dan de steady-state plasmaconcentraties. Er werden geen clastogene of andere genotoxische effecten waargenomen in een micronucleus model 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. Het was niet teratogeen, noch bij ratten, noch bij konijnen. Na toediening aan drachtige ratten in dosissen die 50 maal hoger waren dan de bij de mens aanbevolen dosering, had het echter wel een licht effect op het aantal doodgeboorten en op de overleving van de jongen in de periode die onmiddellijk op de partus volgde (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Microkristallijne cellulose

Hyprolose

Magnesiumstearaat.

Filmomhulling

Talk

Macrogol

Hypromellose

Titaandioxide E171

Geel ijzeroxide E172 (enkel 10 mg).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Flessen: 3 jaar

Blisterverpakkingen: 4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen (HDPE)

Verpakkingen van 28, 30 en 100.

Blisterverpakkingen (PVC/Aluminium)

Verpakkingen van 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 112 en 120.

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

Pfizer NV/SA
Pleinlaan 17
1050 Brussel
België

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

ARICEPT 5 mg blisterverpakkingen: BE185814
ARICEPT 5 mg HDPE flessen: BE295653

ARICEPT 10 mg blisterverpakkingen: BE185805
ARICEPT 10 mg HDPE flessen: BE295644

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/10/1997
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:

10/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2022

22J27