

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Navazil 5 mg filmomhulde tabletten
Navazil 10 mg filmomhulde tabletten

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Navazil 5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg donepezilhydrochloride, overeenkomend met 4,56 mg donepezil.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 76,24 mg lactose.

Navazil 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg donepezilhydrochloride, overeenkomend met 9,12 mg donepezil.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 152,48 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Navazil 5 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van 7,0 mm, voorzien van een '5' aan de ene kant en een breuklijn aan de andere kant.

Navazil 10 mg filmomhulde tabletten

Perzikkleurige, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van 8,6 mm, voorzien van een '10' aan de ene kant en een breuklijn aan de andere kant.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Navazil is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van licht tot matig ernstige dementie van het Alzheimerstype.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen/ouderen

De behandeling wordt ingesteld met een dosis van 5 mg/dag (eenmaal daagse toediening). De dosis van 5 mg/dag moet ten minste een maand worden aangehouden, teneinde de eerste klinische reacties op de behandeling te kunnen evalueren en de steady-stateconcentraties van donepezilhydrochloride te bereiken. Na een klinische evaluatie van de behandeling met 5 mg/dag gedurende één maand kan de dosis donepezilhydrochloride worden verhoogd tot 10 mg/dag (eenmaal daagse toediening). De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 10 mg.

Doses van meer dan 10 mg/dag werden niet onderzocht in klinische onderzoeken.

De behandeling moet worden geïnitieerd en bewaakt een arts met ervaring in de diagnose en behandeling van dementie van het Alzheimerstype. De diagnose moet worden gesteld volgens aanvaarde richtlijnen (bijvoorbeeld DSM-IV, ICD-10). Een behandeling met donepezil mag alleen worden gestart indien er een zorgverlener 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 moet het klinische voordeel van donepezil regelmatig opnieuw worden geëvalueerd. Stopzetting van de behandeling moet worden overwogen wanneer er geen aanwijzingen meer zijn voor een therapeutisch effect. Individuele reacties op donepezil kunnen niet worden voorspeld.

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

Nier- en leverinsufficiëntie

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

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

Kinderen

Navazil is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen.

Wijze van toediening

Navazil moet 's avonds oraal worden ingenomen, vlak voor het slapengaan.

In geval van slaapafwijkingen, waaronder abnormale dromen, nachtmerries of insomnia (zie rubriek 4.8), kan inname van Navazil 's ochtends worden overwogen.

4.3 Contra-indicaties

Navazil is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bekende overgevoeligheid voor donepezilhydrochloride, piperidinderivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Navazil bij patiënten met ernstige dementie van het Alzheimerstype, andere typen dementie of andere typen geheugenstoornissen (bijvoorbeeld leeftijdgerelateerde cognitieve achteruitgang) is niet onderzocht.

Anesthesie: Als cholinesteraseremmer zal Navazil de spierontspanning van het type succinylcholine gedurende anesthesie waarschijnlijk versterken.

Hart- en vaatziekten: Door hun farmacologische werking kunnen cholinesteraseremmers vagotone effecten uitoefenen op het hartritme (bijvoorbeeld bradycardie). Hoe sterk deze werking kan optreden, kan bijzonder belangrijk zijn voor patiënten met het 'sicksinussyndroom' of andere supraventriculaire hartgeleidingsstoornissen, zoals sinoatriaal of atrioventriculair blok.

Er zijn meldingen geweest van syncope en epileptische aanvallen. Bij het onderzoeken van dergelijke patiënten moet de mogelijkheid van hartblok of lange sinuspauzes 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 die een verhoogd risico lopen om ulcera te ontwikkelen, bijvoorbeeld patiënten met een voorgeschiedenis van ulcusziekte of patiënten die gelijktijdig niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) krijgen, moeten worden gecontroleerd op symptomen. De klinische onderzoeken met donepezilhydrochloride lieten echter in vergelijking met placebo geen verhoogde incidentie van maagzweren of maag-darmbloedingen zien.

Urogenitale aandoeningen: Hoewel dit niet is waargenomen in klinische onderzoeken met donepezilhydrochloride, kunnen cholinomimetica van de urinewegen veroorzaken.

Neurologische aandoeningen: Epileptische aanvallen: Naar men aanneemt kunnen cholinomimetica in enige mate gegeneraliseerde convulsies veroorzaken. De epileptische activiteit kan echter ook een manifestatie zijn van de ziekte van Alzheimer.

Cholinomimetica kunnen extrapiramidale symptomen verergeren of induceren.

Neuroleptisch maligne syndroom (NMS)

NMS, een potentieel levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door hyperthermie, stijfheid van de spieren, autonome instabiliteit, veranderd bewustzijn en een verhoogde concentratie kreatinekinase in het serum, is slechts zeer zelden in combinatie met donepezil waargenomen, met name bij patiënten die gelijktijdig antipsychotica krijgen toegediend. Andere tekenen kunnen myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen zijn. Indien een patiënt tekenen en symptomen ontwikkelt die op NMS wijzen, of onverklaarbaar hoge koorts krijgt zonder de overige klinische manifestaties van NMS, dient de behandeling te worden gestaakt.

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

Gelijktijdige toediening van Navazil met andere remmers van acetylcholinesterase, agonisten of antagonist van het cholinergesysteem moet worden vermeden.

Ernstige leverinsufficiëntie: Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

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

Mortaliteit in klinische onderzoeken naar vasculaire dementie

Drie klinische onderzoeken van 6 maanden werden uitgevoerd met proefpersonen die voldeden aan de NINDS-AIREN-criteria voor waarschijnlijke of mogelijke vasculaire dementie

(VD). De NINDS-AIREN-criteria zijn bedoeld om patiënten te herkennen van wie de dementie uitsluitend aan vasculaire oorzaken blijkt toe te schrijven en om patiënten met de ziekte van Alzheimer uit te sluiten. In het eerste onderzoek bedroegen de mortaliteitscijfers 2/198 (1,0%) bij donepezilhydrochloride 5 mg, 5/206 (2,4%) bij donepezilhydrochloride 10 mg en 7/199 (3,5%) bij placebo. In het tweede onderzoek bedroegen de mortaliteitscijfers 4/208 (1,9%) bij donepezilhydrochloride 5 mg, 3/215 (1,4%) bij donepezilhydrochloride 10 mg en 1/193 (0,5%) bij placebo. In het derde onderzoek bedroegen de mortaliteitscijfers 11/648 (1,7%) bij donepezilhydrochloride 5 mg en 0/326 (0%) bij placebo. Het mortaliteitscijfer voor de drie VaD-onderzoeken samen was in de donepezilhydrochloridegroep (1,7%) numeriek hoger dan in de placebogroep (1,1%); dit verschil was echter niet statistisch significant. De meerderheid van de sterfgevallen bij patiënten die ofwel met donepezilhydrochloride ofwel met placebo werden behandeld, blijken het gevolg te zijn van verschillende vasculaire oorzaken, die te verwachten zijn in deze populatie van ouderen met een onderliggende vaatziekte. Uit een analyse van alle ernstige niet-fatale en fatale vasculaire incidenten bleek geen verschil tussen de donepezilhydrochloridegroep en de placebogroep in de frequentie waarmee deze incidenten optraden.

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, waaronder de onderzoeken naar vasculaire dementie (totaal n=6888), overtroffen de mortaliteitscijfers in de placebogroepen numeriek de mortaliteitscijfers in de donepezilhydrochloridegroepen.

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-antiarritmica (bv. kinidine);

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

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

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

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

Donepezilhydrochloride en/of elk van zijn metabolieten remmen 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*-onderzoeken toonden aan dat de iso-enzymen 3A4 en in mindere mate 2D6 van cytochroom P450 een rol spelen in het metabolisme van donepezil. Onderzoeken *in vitro* naar geneesmiddelinteracties tonen aan dat ketoconazol en kinidine, remmers van respectievelijk CYP3A4 en 2D6, het donepezilmetabolisme remmen. Daarom zouden deze en andere CYP3A4-remmers, zoals itraconazol en erytromycine, en CYP2D6-remmers, zoals fluoxetine, het metabolisme van donepezilmetabolisme kunnen remmen. In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers verhoogde ketoconazol de gemiddelde donepezilconcentraties met ongeveer 30%. Enzyminductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine en alcohol, kunnen de concentraties donepezil verlagen. Aangezien niet bekend is hoe sterk een remmend of inducerend effect is, moeten dergelijke geneesmiddelcombinaties met voorzichtigheid worden gebruikt. Donepezilhydrochloride kan de werking van anticholinerge geneesmiddelen beïnvloeden. Er kan ook een synergistische werking bestaan bij gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen als succinylcholine, andere neuromusculaire blokkers of cholinerge agonisten of bètablokkers, die 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. Dierstudies wezen niet op een teratogeen effect, maar wel op peri- en postnatale toxiciteit (zie rubriek 5.3, Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Navazil 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 donepezil wordt uitgescheiden in de moedermelk en er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Daarom mogen vrouwen die donepezil gebruiken, geen borstvoeding geven.

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

Donepezil heeft weinig 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 behandelend arts moet routinematig het vermogen van met donepezil behandelde patiënten om te blijven rijden of complexe machines te bedienen, evalueren.

4.8 Bijwerkingen

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

De bijwerkingen die in meer dan een geïsoleerd geval werden gemeld, zijn hieronder per systeem/orgaanklasse en frequentie vermeld. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan klass	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 ($< 1/10.000$)	Frequentie niet bekend
Infecties en parasitaire		Verkoudheid				
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia				
Psychische stoornissen		Hallucinaties** Agitatie** Agressief gedrag** Abnormale dromen en nachtmerries* *				Verhoogd libido, hyperseksualiteit

Systeem/orgaan klass	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Frequentie niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen		Syncope* Duizeligheid Slapeloosheid	Epileptische aanval*	Extrapiramidale symptomen	Neuroleptisch maligne syndroom (NMS)	Pleurothotonus (Pisa-syndroom)
Hartaandoeningen			Bradycardie	Sinoatriaal blok Atrioventriculair blok		Polymorfe ventriculaire tachycardie met inbegrip van Torsade de Pointes; verlengd QT-interval op electrocardiogram.
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Misselijkheid	Braken Buikklasten	Maagdarmbloeding Maag- en duodenumzweren			
Lever- en galaandoeningen				Leverfunctiestoornis waaronder hepatitis***		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Pruritis				
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spiërkrampen			Rabdomyolyse****	
Nier- en urinewegaandoening en		Urine-incontinentie				
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Hoofdpijn	Vermoeidheid Pijn				
Onderzoeken			Lichte toename in serumconcentratie van creatinekinase in spier			

Systeem/orgaan klass	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Frequentie niet bekend
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Ongevallen met inbegrip van valincidenten				

*Bij het onderzoeken van patiënten met syncope of epileptische aanvallen moet de mogelijkheid van hartblok of lange sinuspauses worden overwogen (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 moet het staken van Navazil worden overwogen.

**** Er is gemeld dat rhabdomyolyse 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 nationale meldsysteem:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

De geschatte mediane letale dosis donepezilhydrochloride na toediening van een 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 tekenen van cholinerge stimulatie werden waargenomen bij dieren en omvatten een vermindering van de spontane bewegingen, buikligging, wankelende tred, tranenvloed, klonische convulsies, moeilijk ademen, speekselvloed, mirose, fasciculatie en een lagere temperatuur van het lichaamsoppervlak.

Overdosering met cholinesteraseremmers kan leiden tot een cholinerge aanval gekenmerkt door ernstige misselijkheid, braken, speekselvloed, zweten, bradycardie, hypotensie, ademhalingsdepressie, collaps en convulsies. Toenemende spierzwakte is mogelijk en kan fataal zijn indien de ademhalingsspieren zijn aangetast.

Zoals in elk geval van overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen. Tertiaire anticholinergica, zoals atropine, kunnen als antidotum worden gebruikt in geval van overdosering met Navazil. Intraveneuze toediening van tot effect getitreerd atropinesulfaat wordt aanbevolen: een aanvangsdosis van 1,0 tot 2,0 mg IV met daaropvolgende doses afhankelijk van de klinische reactie. Atypische reacties van bloeddruk en hartritme zijn gemeld met andere cholinomimetica wanneer deze gelijktijdig werden toegediend met quaternaire anticholinergica, zoals glycopyrrolaat. Het is niet bekend of donepezilhydrochloride en/of zijn metabolieten kunnen worden verwijderd door dialyse (hemodialyse, peritoneale dialyse of hemofiltratie).

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen tegen dementie; cholinesteraseremmers;
ATC-code: N06DA02.

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

Dementie van het Alzheimerstype

Bij patiënten met dementie van het Alzheimerstype die deelnamen aan klinische onderzoeken, leidde de toediening van eenmaal daagse doses van 5 mg of 10 mg donepezil tot een steady-stateremming van de acetylcholinesteraseactiviteit (gemeten in de erythrocytmembranen) van respectievelijk 63,6% en 77,3%, gemeten na de toediening. De remming van acetylcholinesterase (AChE) in de rode bloedcellen door donepezilhydrochloride bleek te correleren met veranderingen in de ADAS-cog, een gevoelige schaal voor het onderzoeken van bepaalde cognitieve aspecten. Het vermogen van donepezilhydrochloride om het verloop van de onderliggende neuropathologie te veranderen is niet onderzocht. Het is dus niet te zeggen of donepezil enig effect heeft op de progressie van de ziekte.

De werkzaamheid van de behandeling met donepezil is onderzocht in vier placebogecontroleerde onderzoeken, 2 onderzoeken van 6 maanden en 2 onderzoeken van 1 jaar.

In het 6 maanden durende klinische onderzoek werd aan het einde van de donepezilbehandeling een analyse uitgevoerd aan de hand van een combinatie van drie werkzaamheidscriteria: de ADAS-cog (een maat voor de cognitieve functie), de *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* (CIBIC) (een maat voor het globaal functioneren) en de *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale* (een maat voor de vaardigheden in het gemeenschapsleven, thuis, de vrijetijdsbesteding en persoonlijke verzorging).

De patiënten die voldeden aan de hieronder genoemde criteria werden gezien als patiënten die op de behandeling reageerden.

Respons = verbetering op ADAS-cog-schaal met ten minste 4 punten
geen verslechtering van CIBIC +
geen verslechtering van *Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale*

	% respons	
	Intentie om te behandelen populatie (ITT) n=365	Evalueerbare populatie n=352
Placebogroep:	10%	10%
Donepezil-hydrochloride 5 mg-groep	18%*	18%*

Donepezil- hydrochloride 10 mg-groep	21%*	22%**
--	------	-------

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

Donepezil leverde een dosisafhankelijke, statistisch significante toename op van het percentage patiënten dat op de behandeling reageerde.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De maximale plasmaconcentraties worden ongeveer 3 tot 4 uur na orale toediening bereikt. De plasmaconcentraties en de oppervlakte onder de curve (AUC) stijgen evenredig met de dosis. De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer 70 uur; door toediening van meerdere eenmaal daagse doses wordt de steady state dus geleidelijk bereikt. De steady state benadering wordt binnen 3 weken na het instellen van de behandeling bereikt. Als de steady state eenmaal is bereikt, vertonen de plasmaconcentraties 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 werkzame metaboliet 6-0-desmethyldonepezil is niet bekend. De distributie van donepezilhydrochloride in verschillende lichaamsweefsels werd nog niet afdoend onderzocht. In een balansonderzoek dat werd uitgevoerd bij gezonde mannelijke vrijwilligers, werd echter 240 uur na toediening van een enkele dosis van 5 mg ¹⁴C-gelabeld donepezilhydrochloride ongeveer 28% van het gemerkte donepezilhydrochloride niet teruggevonden. Dit suggereert dat donepezilhydrochloride en/of zijn metabolieten gedurende meer dan 10 dagen in het lichaam kunnen verblijven.

Biotransformatie/uitscheiding

Donepezilhydrochloride wordt in de urine uitgescheiden, zowel in ongewijzigde vorm als door het cytochroom P450-systeem gemetaboliseerd in meerdere metabolieten, die niet allemaal werden geïdentificeerd. Na toediening van een enkele dosis van 5 mg ¹⁴C-gelabeld donepezilhydrochloride was de plasmaradioactiviteit, uitgedrukt als percentage van de toegediende dosis, voornamelijk aanwezig in de vorm van ongewijzigd donepezilhydrochloride (30%), 6-0-desmethyldonepezil (11% - de enige metaboliet met een gelijkaardige werking als donepezilhydrochloride), donepezil-cis-N-oxide (9%), 5-0-desmethyldonepezil (7%) en het glucuronzuurconjugaat van 5-0-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 feces; dit wijst erop dat biotransformatie en uitscheiding in de urine de belangrijkste eliminatiewegen zijn. Niets wijst erop dat donepezilhydrochloride en/of metabolieten daarvan opnieuw in de enterohepatische circulatie worden opgenomen.

De plasmadonepezilhydrochlorideconcentraties dalen met een halfwaardetijd van ongeveer 70 uur.

Het geslacht, het ras en een voorgeschiedenis van roken hebben geen klinisch significante invloed op de plasmaconcentraties van donepezilhydrochloride. De farmacokinetiek van donepezilhydrochloride is niet formeel onderzocht bij gezonde bejaarde proefpersonen, noch

bij patiënten met dementie van het Alzheimerstype of vasculaire dementie. De gemiddelde plasmaconcentraties bij patiënten lagen echter dicht bij die van jonge gezonde vrijwilligers.

Patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hadden verhoogde steady-stateconcentraties donepezilhydrochloride; gemiddelde AUC 48% hoger en gemiddelde C_{max} 39% hoger (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 cholinerge stimulator (zie rubriek 4.9). Donepezilhydrochloride is niet mutageen in onderzoeken naar mutaties van cellen van bacteriën en zoogdieren. Bepaalde clastogene effecten werden *in vitro* waargenomen bij concentraties die duidelijk toxisch zijn voor de cellen en meer dan 3000 maal hoger liggen dan de steady-stateplasmaconcentraties. Er werden geen clastogene of andere genotoxische effecten waargenomen in het micronucleusmodel bij de muis *in vivo*. Er waren geen aanwijzingen van oncogeen vermogen in langdurige onderzoeken naar carcinogeniciteit bij ratten of muizen.

Donepezilhydrochloride had geen invloed op de vruchtbaarheid bij de rat. Het was niet teratogeen bij ratten, noch bij konijnen. Na toediening aan drachtige ratten in doses die 50 maal hoger waren dan de bij de mens aanbevolen dosering, had het echter een licht effect op het aantal doodgeboorten en op de overleving van de pasgeboren jongen (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Binnenste van de tablet:

Maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Filmomhulsel van de tablet:

Hypromellose
Macrogol 6000
Talk
Titaniumdioxide (E171)

Extra bij filmomhulsel van 10 mg-tabletten:

Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

HDPE-fles:

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 90 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte HDPE-flessen met kinderveilige PP sluiting (CFR16) en een inductiegeseald watje met 28, 30, 56, 98 (2x49) of 100 (2x50) filmomhulde tabletten

PVC/aluminium blisterverpakkingen met 7, 14, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112 of 120 filmomhulde tabletten

OPA/aluminium/PVC/aluminium blisterverpakkingen met 7, 14, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112 of 120 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Navamedic ASA
Henrik Ibsens gate 90
0255 Oslo
Noorwegen

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

5 mg: RVG 109058
10 mg: RVG 109059

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 december 2011
Datum van laatste verlenging: 25 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 4.8: 16 december 2022