

Afkortingen:

CDR: Cognitive Drug Research

CogRT: Cognitive Reaction Time

DRUID: Driving under the influence of Drugs, Alcohol and Medicines. (Europees gesubsidieerd onderzoeksproject naar de invloed van drugs, alcohol en geneesmiddelen op de verkeersveiligheid).

ICADTS: The International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety.

MMSE: Mini-Mental State Examination.

POA: Power of attention

Datum literatuursearch: 17-03-2023

CONCLUSIE

KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum heeft donepezil ingedeeld in categorie II op basis van het DRUID advies, de bijwerkingen, de farmacologie en vergelijking met andere middelen die gebruikt worden bij dementie. Categorie II is vergelijkbaar met het risico in het verkeer van een alcoholconcentratie van 0,5-0,8 promille. Het DRUID advies is om een aantal weken geen deel te nemen aan het verkeer. Er is ervoor gekozen om hiervan af te wijken omdat er wel effecten zijn gemeten na meerdere weken, maar deze niet groot zijn en gebaseerd kunnen zijn op toevaltreffers.

Het gebruik van donepezil gaf geen verbetering van de uitslagen van de rij simulatie-tests bij een groep oudere gezonde vrijwilligers. Aandacht tijdens het rijden en rij-metingen verbeterden niet. Op een aantal specifieke metingen (reactietijd bij windvlagen en positie op de weg) tijdens de rij simulatie gaf gebruik van donepezil een afname in functie.

Het is onbekend wanneer gewenning optreedt. De indicatie heeft waarschijnlijk meer invloed op de rijgeschiktheid. Volgens de Regeling eisen geschiktheid is er altijd sprake van ongeschiktheid bij matige of ernstige dementie; bij lichte dementie is onder strikte voorwaarden een geschiktheidsverklaring mogelijk. Indien aan deze voorwaarden voldaan wordt, moet er de eerste paar dagen na start van dit middel niet gereden worden.

OVERWEGINGEN EN AANVULLENDE OPMERKINGEN

Aanvullende opmerkingen

De meeste onderzoeken naar effecten van donepezil zijn gedaan om positieve effecten op cognitie aan te tonen. Die effecten worden wel gevonden, maar zijn klein of niet-significant. Er zijn geen studies naar de bijwerkingen op cognitief vlak.

In de studie van Rapoport et al. werd geen verbetering in de rijvaardigheid waargenomen bij dagelijks gebruik van 5 mg/d donepezil, dit is in tegenstelling tot de studie van Yesavage et al. waarbij 18 gezonde piloten dagelijks 5 mg/d donepezil toegediend kregen. Bij de gezonde piloten verbeterde de prestatie op detectie van noodgevallen, benadering van de landing en overall vlieg-prestatie significant.

Dosering

Bij lichte tot matige dementie bij de ziekte van Alzheimer volwassenen aanvankelijk 5-10 mg per dag (IM oktober 22)

Kinetiek: Na orale toediening wordt de Cmax na 3-4 uur bereikt. De 'steady state'-plasmaconcentratie wordt binnen 3 weken bereikt. De eliminatiehalfwaardetijd is ong. 70 uur. (IM oktober 2022)

Dynamiek: Donepezil is een cholinesteraseremmer die het enzym acetylcholinesterase reversibel blokkeert, waardoor de afbraak van acetylcholine wordt geremd. Donepezil dringt net zoals galantamine en rivastigmine door in de bloed-hersenbarrière en is een centraal werkende cholinesteraseremmer.

STUDIES

Bron	Opzet	Resultaten/ opmerkingen																																																																																																
Rapoport MJ, Weaver B, Kiss A, Zuccherro Sarracini C, Moller H, Herrmann N, Lanctôt K, Murray B, Bédard M. The effects of donepezil on computer-simulated driving ability among healthy older adults: a pilot study. J Clin Psychopharmacol. 2011 Oct;31(5):587-92. Randomized placebo-controlled trial	Deelnemers 20 gezonde vrijwilligers (65-85 jaar oud). Medicatie Donepezil 1dd5mg, gedurende 14 dagen Of placebo. Moment van meting Dag 1 (T=0 en T=4 uur na inname) en dag 15	Studieopzet Deelnemers starten met o.a. een rijsimulator-test en MMSE vragenlijst op dag 1 voordat donepezil/placebo is ingenomen. Vervolgens dezelfde tests op dag 1 op 4 uur na inname van donepezil/placebo (= piekplasma levels van donepezil) en op dag 15 (= steady state van donepezil). Resultaten Donepezil gebruik gaf geen verbetering van de uitslagen van de rijsimulatie-tests bij deze groep oudere gezonde vrijwilligers. Aandacht tijdens het rijden en rij-metingen verbeterden niet. Op een aantal specifieke metingen (reactietijd bij windvlagen en positie op de weg) tijdens de rijsimulatie gaf gebruik van donepezil zelfs een afname in functie. Hieronder is een overzicht van de resultaten weergegeven <table><caption>TABLE 3. Comparison of Attention and Simulated Driving Measures Between Groups Over Time</caption><thead><tr><th rowspan="3"></th><th rowspan="3">Group</th><th>Time 0</th><th>Time 1</th><th>Time 2</th><th rowspan="3">ANCOVA</th></tr><tr><th>(Day 1 Baseline)</th><th>(Day 1, 4 Hours After Dose)</th><th>(Day 15)</th></tr><tr><th>Mean ± SD</th><th>Mean ± SD</th><th>Mean ± SD</th></tr></thead><tbody><tr><td>PVT mean reaction time, ms</td><td>Donepezil</td><td>292.31 ± 48.7</td><td>292.31 ± 48.7</td><td>302.92 ± 53.0</td><td>F(1,17) = 2.65, P = 0.12</td></tr><tr><td></td><td>Placebo</td><td>291.88 ± 27.2</td><td>291.88 ± 27.2</td><td>277.13 ± 23.9</td><td></td></tr><tr><td>ANT mean reaction time, ms</td><td>Donepezil</td><td>682.45 ± 66.0</td><td>683.53 ± 100.0</td><td>672.37 ± 70.9</td><td>F(1,17) = 2.03, P = 0.17</td></tr><tr><td></td><td>Placebo</td><td>670.99 ± 88.1</td><td>654.25 ± 82.7</td><td>637.58 ± 68.7</td><td></td></tr><tr><td>Speed deviation, km/h</td><td>Donepezil</td><td>-3.62 ± 4.7</td><td>-2.93 ± 6.4</td><td>-1.09 ± 6.6</td><td>F(1,17) = 0.43, P = 0.52</td></tr><tr><td></td><td>Placebo</td><td>-3.36 ± 3.8</td><td>-2.91 ± 4.1</td><td>-2.41 ± 4.8</td><td></td></tr><tr><td>Deviation from road position (25 cm is center of lane), cm</td><td>Donepezil</td><td>28.55 ± 1.7</td><td>28.32 ± 1.5</td><td>27.54 ± 1.1</td><td>F(1,17) = 3.95, P = 0.06</td></tr><tr><td></td><td>Placebo</td><td>27.80 ± 2.1</td><td>27.11 ± 1.5</td><td>26.06 ± 1.7</td><td></td></tr><tr><td>Reaction time to wind gusts, s</td><td>Donepezil</td><td>1.53 ± 0.3</td><td>1.49 ± 0.3</td><td>1.69 ± 0.5</td><td>F(1,17) = 6.19, P = 0.02</td></tr><tr><td></td><td>Placebo</td><td>1.35 ± 0.3</td><td>1.32 ± 0.4</td><td>1.18 ± 0.3</td><td></td></tr><tr><td>Percentage of time in safe zone, %</td><td>Donepezil</td><td>57.51 ± 17.7</td><td>60.92 ± 24.4</td><td>60.95 ± 21.4</td><td>F(1,17) = 1.84, P = 0.19</td></tr><tr><td></td><td>Placebo</td><td>65.15 ± 18.9</td><td>68.84 ± 18.3</td><td>74.79 ± 17.6</td><td></td></tr><tr><td>Number of collisions</td><td>Donepezil</td><td>1.00 ± 1.5</td><td>1.00 ± 1.9</td><td>0.40 ± 0.7</td><td>F(1,17) = 0.06, P = 0.81</td></tr><tr><td></td><td>Placebo</td><td>0.5 ± 1.0</td><td>0.6 ± 1.6</td><td>0.30 ± 0.5</td><td></td></tr></tbody></table> ANCOVA indicates analysis of covariance. Op T = 4 uur gaf donepezil een langere reactietijd van 0.51s t.o.v. placebo. Ook werd er een niet-significante neiging tot grotere afwijking in de wegligging waargenomen. De gemiddelde T-SD composite z-score was 0.36 (0.4) voor donepezil en 0.07 (0.5) voor de placebo groep (F[1, 19] = 2.32, P = 0.144).		Group	Time 0	Time 1	Time 2	ANCOVA	(Day 1 Baseline)	(Day 1, 4 Hours After Dose)	(Day 15)	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	PVT mean reaction time, ms	Donepezil	292.31 ± 48.7	292.31 ± 48.7	302.92 ± 53.0	F(1,17) = 2.65, P = 0.12		Placebo	291.88 ± 27.2	291.88 ± 27.2	277.13 ± 23.9		ANT mean reaction time, ms	Donepezil	682.45 ± 66.0	683.53 ± 100.0	672.37 ± 70.9	F(1,17) = 2.03, P = 0.17		Placebo	670.99 ± 88.1	654.25 ± 82.7	637.58 ± 68.7		Speed deviation, km/h	Donepezil	-3.62 ± 4.7	-2.93 ± 6.4	-1.09 ± 6.6	F(1,17) = 0.43, P = 0.52		Placebo	-3.36 ± 3.8	-2.91 ± 4.1	-2.41 ± 4.8		Deviation from road position (25 cm is center of lane), cm	Donepezil	28.55 ± 1.7	28.32 ± 1.5	27.54 ± 1.1	F(1,17) = 3.95, P = 0.06		Placebo	27.80 ± 2.1	27.11 ± 1.5	26.06 ± 1.7		Reaction time to wind gusts, s	Donepezil	1.53 ± 0.3	1.49 ± 0.3	1.69 ± 0.5	F(1,17) = 6.19, P = 0.02		Placebo	1.35 ± 0.3	1.32 ± 0.4	1.18 ± 0.3		Percentage of time in safe zone, %	Donepezil	57.51 ± 17.7	60.92 ± 24.4	60.95 ± 21.4	F(1,17) = 1.84, P = 0.19		Placebo	65.15 ± 18.9	68.84 ± 18.3	74.79 ± 17.6		Number of collisions	Donepezil	1.00 ± 1.5	1.00 ± 1.9	0.40 ± 0.7	F(1,17) = 0.06, P = 0.81		Placebo	0.5 ± 1.0	0.6 ± 1.6	0.30 ± 0.5	
	Group	Time 0			Time 1	Time 2	ANCOVA																																																																																											
		(Day 1 Baseline)			(Day 1, 4 Hours After Dose)	(Day 15)																																																																																												
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD																																																																																														
PVT mean reaction time, ms	Donepezil	292.31 ± 48.7	292.31 ± 48.7	302.92 ± 53.0	F(1,17) = 2.65, P = 0.12																																																																																													
	Placebo	291.88 ± 27.2	291.88 ± 27.2	277.13 ± 23.9																																																																																														
ANT mean reaction time, ms	Donepezil	682.45 ± 66.0	683.53 ± 100.0	672.37 ± 70.9	F(1,17) = 2.03, P = 0.17																																																																																													
	Placebo	670.99 ± 88.1	654.25 ± 82.7	637.58 ± 68.7																																																																																														
Speed deviation, km/h	Donepezil	-3.62 ± 4.7	-2.93 ± 6.4	-1.09 ± 6.6	F(1,17) = 0.43, P = 0.52																																																																																													
	Placebo	-3.36 ± 3.8	-2.91 ± 4.1	-2.41 ± 4.8																																																																																														
Deviation from road position (25 cm is center of lane), cm	Donepezil	28.55 ± 1.7	28.32 ± 1.5	27.54 ± 1.1	F(1,17) = 3.95, P = 0.06																																																																																													
	Placebo	27.80 ± 2.1	27.11 ± 1.5	26.06 ± 1.7																																																																																														
Reaction time to wind gusts, s	Donepezil	1.53 ± 0.3	1.49 ± 0.3	1.69 ± 0.5	F(1,17) = 6.19, P = 0.02																																																																																													
	Placebo	1.35 ± 0.3	1.32 ± 0.4	1.18 ± 0.3																																																																																														
Percentage of time in safe zone, %	Donepezil	57.51 ± 17.7	60.92 ± 24.4	60.95 ± 21.4	F(1,17) = 1.84, P = 0.19																																																																																													
	Placebo	65.15 ± 18.9	68.84 ± 18.3	74.79 ± 17.6																																																																																														
Number of collisions	Donepezil	1.00 ± 1.5	1.00 ± 1.9	0.40 ± 0.7	F(1,17) = 0.06, P = 0.81																																																																																													
	Placebo	0.5 ± 1.0	0.6 ± 1.6	0.30 ± 0.5																																																																																														
Yesavage JA, Mumenthaler MS, Taylor JL, Friedman L, O'Hara R, Sheikh J, Tinklenberg J, Whitehouse PJ. Donepezil and flight simulator performance: effects on retention of	Deelnemers 18 piloten (30-70 jaar oud, gemiddeld 52 jaar oud) Medicatie Donepezil 1dd5mg,	Studieopzet 18 piloten met een vlieglicentie doen een baseline vlucht in een vluchtsimulator. Tijdens deze vlucht krijgen ze een training in verrichtingen die niet tijdens een routine vlucht worden uitgevoerd. Dezelfde dag worden de vlieg-prestaties gemeten. Daarna krijgen ze 30 dagen donepezil of placebo. Op dag 30 wordt de vlucht in de simulator herhaald. Tijdens de vluchtsimulatie wordt gescoord op 23 vlieg-prestatievariabelen. Veranderingen																																																																																																

complex skills. Neurology. 2002 Jul 9;59(1):123-5.	gedurende 30 dagen of placebo	in de vlieg-samenvattings-score (dag 30 – dag 0) zijn de primaire uitkomstmaat.
Randomized double blind placebo-controlled trial	Moment van meting Baseline en na 30 dagen	Resultaten Na 30 dagen veranderden de uitkomsten van de vlieg- samenvattings-score van de piloten die donepezil kregen na 30 dagen weinig t.o.v. de uitkomsten net na de training bij baseline. Bij de piloten die placebo kregen, daalde de vlieg-prestaties bij meting na 30 dagen t.o.v. de meting bij baseline. Conclusie auteurs Donepezil verbetert de prestatie van piloten op detectie van noodgevallen, benadering van de landing en overall vlieg-prestatie significant.
Dodds CM, Bullmore ET, Henson RN, Christensen S, Miller S, Smith M, Dewit O, Lawrence P, Nathan PJ. Effects of donepezil on cognitive performance after sleep deprivation. Hum Psychopharmacol. 2011 Dec;26(8):578- 87.	Deelnemers 30 gezonde vrijwilligers Donepezil 5mg 1dd of placebo gedurende 14-17 dagen Moment van meting Cognitieve tests werden uitgevoerd na 24u slaapdeprivatie of na een normale nachtrust.	Studieopzet Elke vrijwilliger kreeg 2 behandelingen volgens een cross-over opzet. Mogelijke behandelingen: • placebo 14-17 dagen, waarna na een normale nachtrust (in het slaapcentrum van de kliniek) de cognitieve tests werden afgenomen. Na 2 weken opnieuw deelname aan placebo of donepezil-groep 14-17 dagen. Waarna na een nacht slaapdeprivatie de cognitieve tests werden afgenomen. • Start met placebo of donepezil 14-17 dagen. Waarna na een nacht slaapdeprivatie de cognitieve tests werden afgenomen. Na 2 weken wash-out periode opnieuw deelname, waarbij alle deelnemers aan de placebo-groep werden toegewezen. Cognitieve tests werden de tweede maal afgenomen na een normale nachtrust. Een aantal van de CANTAB tests werden uitgevoerd om uitvoerende functies te testen, o.a. stop signal task en intra-extradimensional set shift. Ook werd het geheugen getest. Resultaten Na een nacht slaapdeprivatie voelden deelnemers in de donepezil-groep zich significant meer alert dan de deelnemers in de placebo-groep ($p < 0.05$). Maar veel minder alert dan na een normale nachtrust ($p < 0.01$). Gebruik van donepezil kon de negatieve effecten van 24- uur slaapdeprivatie op de uitslagen van de cognitieve tests niet significant teniet doen. De auteurs concluderen hieruit dat donepezil geen aangetoond gunstig effect heeft op de cognitieve prestaties van gezonde vrijwilligers, zelfs niet na slaapdeprivatie. Ondanks dat de deelnemers in de donepezil-groep zichzelf meer alert voelden na 24 uur slaapdeprivatie dan de deelnemers in de placebogroep. Opmerkingen KNMP -
Rowan E, McKeith IG, Saxby BK, O'Brien JT, Burn D,	Deelnemers 45 patiënten met dementie en 183	Studieopzet Onderzoekspopulatie bestaat uit twee groepen patiënten, namelijk met reeds gediagnosticeerde Lewy-Body

Mosimann U, Newby J, Daniel S, Sanders J, Wesnes K. Effects of donepezil on central processing speed and attentional measures in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. <i>Dement Geriatr Cogn Disord</i>. 2007;23(3):161-7. Open label study	gezonde controles op leeftijd gematched. Medicatie Donepezil 1dd5mg, gedurende 4 weken. Daarna verhoging naar 1dd10mg Momenten van meting Week 4, 12 en 20	dementie (DLB) (n=22) en dementie bij de Ziekte van Parkinson (PDD) (n=23) die nog niet behandeld worden met cholinergica, anti-cholinergica of antipsychotica. Van deze patiënten werden op T=0 een aantal uitgangsscores bepaald (o.a. MMSE en schalen om kwaliteit van dagelijks leven te bepalen). Reactietijd, cognitieve reactietijd = snel beslissingen maken (Cognitive Reaction Time (CogRT)), intensiteit van concentratie (Power of attention (Poa)) en continuïteit van aandacht werden. Hiervoor werden het Cognitive Drug Research (CDR) computerized test system gebruikt. Tests worden uitgevoerd na T=4, T=12 en T=20 weken van behandeling met donepezil. Controles zijn niet-dementerende gezonde ouderen waarvan de gegevens uit een database worden gehaald. Resultaten Cognitieve reactietijd, uitgedrukt in CogRT scores, veranderde niet significant in de tijd (p=0.51). Intensiteit van concentratie, uitgedrukt in PoA scores, verbeterde significant in de tijd (p=0.009). Scores over reactietijd verbeterden significant in de tijd (p=0.003). Scores over continuïteit van aandacht verbeterden ook significant (p=0.028), maar na post-hoc tests bleek alleen het verschil tussen metingen na 4 weken en baseline significant. Wanneer de scores van baseline en T=20 weken van de onderzoeksgroep worden vergeleken met de controlegroep, kan een uitspraak worden gedaan of behandeling met donepezil bepaalde scores naar een normaal niveau kan brengen. Van de PDD patiënten blijkt 38% voor PoA en 22% voor continuïteit van aandacht richting normaal niveau te gaan. Terwijl CogRT score verslechterde met 12%. Van de DLB patiënten was 61% voor CogRT score, 56% voor PoA score en 10% voor continuïteit van aandacht richting normaal niveau bij T=20 weken. Conclusie auteurs Aandacht verbeterde in de tijd tijdens behandeling met donepezil. De cognitieve reactietijd verbeterde niet significant.
Beglinger LJ, Gaydos BL, Kareken DA, Tangphao-Daniels O, Siemers ER, Mohs RC. Neuropsychological test performance in healthy volunteers before and after donepezil administration. <i>J Psychopharmacol</i>. 2004 Mar;18(1):102-8.		Deze studie ondersteunt het idee dat donepezil ook negatieve effecten op cognitie kan hebben. Effecten werden onderzocht in gezonde volwassenen: twee weken behandeling met donepezil (n=8) wordt vergeleken met placebo (n=9) en geen behandeling (n=10). Er werd wekelijks getest. Resultaten Er werd geen cognitie verbetering gevonden, maar wel een kleine verslechtering. Volgens de auteurs is dit een onverwacht resultaat. Een kanttekening van de studie, is dat het een exploratieve studie is die niet corrigeert voor kans. De

		gevonden resultaten kunnen om deze reden ook toevalstreffers zijn.
--	--	--

Classificaties

Bron	Resultaten/ opmerkingen
DRUID: Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report. 4.4.1 (21-07-2011)	Categorie II Inform your patient (and explain his/her caregiver) about the effects of the medication on reaction time as well as that the medication can cause side-effects that impair driving abilities (e.g. dizziness, drowsiness, sleepiness, blurred vision, etc.). • Advise your patient (and explain his/her caregiver) not to drive for the first few weeks of treatment or until the next visit and to be careful in other situations, as well (e.g. operating machinery and working at heights). • Advise your patient (and explain his/her caregiver) not to drink alcohol nor use any other psychoactive substance when taking this medication. • In case of short-term use of the medication, advise your patient (and explain his/her caregiver) not to drive because his/her driving skills are still impaired for approximately 24 hours. • Driving with this treatment should require an approval by driving licence administration.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Donepezilhydrochloride Ipca tabletten 5-04-2022	4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen Donepezil heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Dementie kan leiden tot een verminderde rijvaardigheid of kan het vermogen om machines te bedienen aantasten. Bovendien kan donepezil vermoeidheid, duizeligheid en spierkrampen veroorzaken, vooral wanneer de dosering wordt gestart of verhoogd. De behandelend arts moet routinematig het vermogen van met donepezilhydrochloride-monohydraat behandelde patiënten om te blijven rijden of complexe machines te bedienen, evalueren. 4.8 Bijwerkingen De in deze SmPC meest gemelde bijwerkingen van belang voor verkeersdeelname: Vaak : duizeligheid, slapeloosheid, spierkrampen, ongeval inclusief vallen en vermoeidheid Soms: toevallen

	Contra-indicatie	Actie	Categorie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	II	09-03-2023