

# Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Donepezil HCl Sandoz 5 mg – Filmtabletten  
Donepezil HCl Sandoz 10 mg – Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Donepezil HCl Sandoz 5 mg – Filmtabletten*  
Jede Filmtablette enthält 5 mg Donepezil (als Donepezil Hydrochlorid).

*Donepezil HCl Sandoz 10 mg – Filmtabletten*  
Jede Filmtablette enthält 10 mg Donepezil (als Donepezil Hydrochlorid).

*Donepezil HCl Sandoz 5 mg – Filmtabletten*  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
19 mg Lactose/Filmtablette  
0,2 mg Sojalecithin/Filmtablette

*Donepezil HCl Sandoz 10 mg – Filmtabletten*  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
38 mg Lactose/Filmtablette  
0,4 mg Sojalecithin/Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

*Donepezil HCl Sandoz 5 mg – Filmtabletten*  
Weiße, runde Filmtablette (Durchmesser 7 mm)

*Donepezil HCl Sandoz 10 mg – Filmtabletten*  
Gelbe, runde Filmtablette (Durchmesser 9 mm) mit Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Donepezil ist für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

##### Erwachsene/Ältere Patienten:

Die Behandlung wird mit 5 mg/Tag (Einmaldosis pro Tag) begonnen. Die Dosierung von 5 mg/Tag sollte mindestens einen Monat unverändert beibehalten werden, um eine Beurteilung des ersten klinischen Ansprechens auf die Behandlung und die Einstellung einer

Steady-State-Konzentration von Donepezilhydrochlorid zu ermöglichen. Nach einer einmonatigen klinischen Beurteilung der Behandlung unter 5 mg/Tag kann die Dosis auf 10 mg/Tag (Einmaldosis pro Tag) erhöht werden. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 10 mg. Dosen über 10 mg/Tag wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Demenz hat. Die Diagnose sollte gemäß anerkannter Leitlinien (z.B. DSM IV, ICD 10) gestellt werden. Die Therapie mit Donepezil sollte nur begonnen werden, wenn eine Bezugsperson vorhanden ist, die regelmäßig die Medikamenteneinnahme des Patienten kontrolliert. Die Erhaltungstherapie kann so lange fortgesetzt werden, wie ein therapeutischer Nutzen für den Patienten erzielt wird. Der klinische Nutzen von Donepezil sollte daher regelmäßig beurteilt werden. Wenn kein therapeutischer Nutzen mehr nachweisbar ist, sollte die Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden. Ein Ansprechen auf die Behandlung mit Donepezil kann im Einzelfall nicht vorausgesagt werden.

Nach Absetzen der Behandlung ist ein allmähliches Nachlassen der positiven Wirkungen von Donepezil zu beobachten.

#### Nieren- und Leberfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann das gleiche Dosierungsschema angewendet werden, da die Clearance von Donepezilhydrochlorid durch diese Störung nicht beeinträchtigt wird.

Wegen der möglicherweise erhöhten Exposition bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) sollte die Dosis in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit erhöht werden. Für Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

#### Kinder und Jugendliche:

Die Anwendung von Donepezil bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

#### **Art der Anwendung**

Die Filmtablette sollte am Abend, unmittelbar vor dem Zubettgehen, oral eingenommen werden.

Bei Schlafstörungen einschließlich abnormer Träume, Alpträume oder Schlaflosigkeit (siehe Abschnitt 4.8) kann die morgendliche Einnahme von Donepezilhydrochlorid in Erwägung gezogen werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Piperidinderivaten, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von Donepezil bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz, anderen Formen von Demenz oder anderen Arten von Gedächtnisstörungen (z.B. altersbedingter kognitiver Abbau) wurde nicht untersucht.

#### *Anästhesie:*

Es ist damit zu rechnen, dass Donepezil als Cholinesterase-Inhibitor die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ während einer Narkose verstärkt.

#### *Kardiovaskuläre Erkrankungen:*

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungsweise können Cholinesterase-Inhibitoren vagotone Wirkungen auf die Herzfrequenz (z.B. Bradykardie) ausüben. Die Möglichkeit einer derartigen Wirkung kann insbesondere bei Patienten mit Sinusknotensyndrom oder anderen supraventrikulären Erregungsleitungsstörungen des Herzens, wie z.B. sinuatrialem oder atrioventrikulärem Block von Bedeutung sein.

Es liegen Berichte über Synkopen und Krampfanfälle vor. Bei der Untersuchung dieser Patienten sollte die Möglichkeit eines Herzblocks oder einer verlängerten Sinuspause berücksichtigt werden.

Nach Markteinführung wurden Fälle von QTc-Intervallverlängerung und Torsade de Pointes berichtet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bestehender QTc-Verlängerung oder QTc-Verlängerung in der Familienanamnese, bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die das QTc-Intervall beeinflussen, oder bei Patienten mit relevanter bestehender Herzerkrankung (z.B. nicht kompensierte Herzinsuffizienz, kürzlich aufgetretener Herzinfarkt, Bradyarrhythmien) oder Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie). Eine klinische Überwachung (EKG) kann erforderlich sein.

#### *Gastrointestinale Erkrankungen:*

Patienten mit erhöhtem Risiko für gastrointestinale Ulzera, z.B. Patienten mit Ulkusanamnese oder Patienten, die gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSARs) behandelt werden, sollten auf entsprechende Symptome überwacht werden. In den klinischen Studien mit Donepezil war allerdings kein Anstieg der Inzidenz von peptischen Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen im Vergleich zu Plazebo zu beobachten.

#### *Urogenitalsystem:*

In klinischen Studien zu Donepezil wurde diese Störung zwar nicht beobachtet, doch können Cholinomimetika Blasenentleerungsstörungen verursachen.

#### *Neurologische Störungen:*

Krampfanfälle: Es wird angenommen, dass Cholinomimetika ein gewisses Potential für die Auslösung von generalisierten Krampfanfällen aufweisen. Allerdings kann die Anfallsaktivität auch als Manifestation der Alzheimer-Krankheit auftreten.

Cholinomimetika können extrapyramidale Symptome verstärken oder auslösen.

#### *Neuroleptisches Malignes Syndrom (NMS):*

NMS (Neuroleptisches Malignes Syndrom) ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung und durch Hyperthermie, Muskelsteifheit, autonome Instabilität, veränderten Bewusstseinszustand und erhöhte Serum-Kreatinin-Phosphokinase-Level gekennzeichnet. Sehr selten wurde berichtet, dass NMS in Zusammenhang mit Donepezil auftrat, besonders bei Patienten mit gleichzeitiger Antipsychotika-Therapie. Weitere Anzeichen können eine Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn bei einem Patienten Symptome und Anzeichen auftreten, die auf ein NMS hindeuten oder bei unerklärlich hohem Fieber ohne klinische Manifestation von NMS, ist die Behandlung zu beenden.

#### *Erkrankungen der Atemwege:*

In Anbetracht ihrer cholinomimetischen Wirkungen sind Cholinesterase-Inhibitoren bei Patienten mit Asthma oder obstruktiver Lungenerkrankung mit Vorsicht anzuwenden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Donepezil mit anderen Azetylcholinesterase-Inhibitoren oder Agonisten bzw. Antagonisten des cholinergen Systems sollte vermieden werden.

#### *Schwere Leberfunktionsstörung:*

Von Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

#### *Mortalität in klinischen Studien zu vaskulärer Demenz:*

In drei klinischen Studien mit einer Dauer von 6 Monaten wurden Personen untersucht, die die NINDS-AIREN-Kriterien für eine wahrscheinliche oder mögliche vaskuläre Demenz (VaD) erfüllten. Die NINDS-AIREN-Kriterien dienen zur Ermittlung von Patienten, deren Demenz allein auf vaskuläre Ursachen zurückzuführen ist, und zum Ausschluss von Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Die Mortalitätsraten unter Donepezilhydrochlorid 5 mg, Donepezilhydrochlorid 10 mg und Placebo betragen in der ersten Studie 2/198 (1,0%), 5/206 (2,4%) bzw. 7/199 (3,5%) und in der zweiten Studie 4/208 (1,9%), 3/215 (1,4%) bzw. 1/193 (0,5%). In der dritten Studie wurden Mortalitätsraten von 11/648 (1,7%) unter Donepezilhydrochlorid 5 mg und 0/326 (0%) unter Placebo registriert. Bei kombinierter Auswertung aller drei VaD-Studien war die Mortalitätsrate für alle Gruppen unter Donepezilhydrochlorid zusammen (1,7%) numerisch höher als die Rate für die Placebogruppen (1,1%), doch war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Die meisten Todesfälle bei den Patienten unter Donepezilhydrochlorid oder Placebo waren offenbar auf verschiedene vaskuläre Ursachen zurückzuführen, die bei diesem Kollektiv älterer Patienten mit vaskulärer Grundkrankheit zu erwarten waren. Eine Analyse aller schwerwiegenden nichtletalen und letalen vaskulär bedingten Ereignisse ergab keine Differenz zwischen der Donepezilhydrochlorid- und der Placebogruppe hinsichtlich der Häufigkeit derartiger Ereignisse.

Bei gepoolter Auswertung von Studien zur Alzheimer-Krankheit (n= 4146) sowie dieser Studien mit Studien zu anderen Demenzarten einschließlich der vaskulär bedingten Demenz (insgesamt n = 6888) lag die Mortalitätsrate der kombinierten Placebogruppen numerisch über der der kombinierten Donepezilhydrochlorid-Gruppen.

#### *Lactose und Glucose:*

Donepezil HCl Filmtabletten enthalten Lactose und Maisstärke (Glucosequelle). Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Im Zusammenhang mit Donepezil wurden Fälle von QTc-Intervallverlängerung und Torsade de Pointes berichtet. Vorsicht ist geboten, wenn Donepezil in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und eine klinische Überwachung (EKG) kann erforderlich sein. Beispiele sind:

Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin)

Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol)

Bestimmte Antidepressiva (z. B. Citalopram, Escitalopram, Amitriptylin)

Andere Antipsychotika (z. B. Phenothiazin-Derivate, Sertindol, Pimozid, Ziprasidon)

Bestimmte Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin)

Weder Donepezilhydrochlorid noch einer seiner Metaboliten hemmen den Abbau von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin beim Menschen. Der Abbau von Donepezilhydrochlorid wird durch die gleichzeitige Anwendung von Digoxin oder Cimetidin nicht beeinflusst. *In-vitro*-Studien ergaben, dass die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und, in geringerem Maße, 2D6 am Abbau von Donepezil beteiligt sind.

*In vitro* durchgeführte Arzneimittelinteraktionsstudien zeigen, dass Ketoconazol und Chinidin als Inhibitoren von CYP3A4 bzw. 2D6 den Abbau von Donepezil hemmen. Daher könnten diese und andere CYP3A4-Inhibitoren, z.B. Itraconazol und Erythromycin, sowie CYP2D6-Inhibitoren, z.B. Fluoxetin, den Abbau von Donepezil inhibieren. In einer Studie mit gesunden Probanden führte Ketoconazol zu einem Anstieg der mittleren Donepezil-Konzentration um ca. 30%. Enzyminduktoren wie z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol können die Donepezil-Spiegel senken. Da die Größenordnung einer inhibierenden oder induzierenden Wirkung unbekannt ist, ist bei Anwendung derartiger Arzneimittelkombinationen Vorsicht geboten. Donepezilhydrochlorid kann potentiell die Wirkung von Arzneimitteln mit anticholinergischer Aktivität beeinflussen. Ebenso gibt es ein Potential für synergistische Wirkungen bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln wie

Succinylcholin, anderen Substanzen, die die neuromuskuläre Überleitung blockieren, und cholinergen Agonisten oder Betablockern mit Wirkungen auf die kardiale Erregungsleitung.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Donepezil bei Schwangeren vor.

In tierexperimentellen Studien wurde keine Teratogenität, aber peri- and postnatale Toxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Donepezil darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

##### Stillzeit:

Donepezil wird bei Ratten in die Milch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird, und es gibt keine Studien mit stillenden Frauen. Frauen, die mit Donepezil behandelt werden, sollten daher nicht stillen.

##### Fertilität:

In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen jedoch keine entsprechenden Daten hinsichtlich der Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen vor.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Donepezil hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Demenz beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit bzw. die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Darüber hinaus kann Donepezil, insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Dosissteigerungen, Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe verursachen. Der behandelnde Arzt sollte routinemäßig überprüfen, ob Patienten, die mit Donepezil behandelt werden, noch fähig sind, ein Fahrzeug zu lenken oder komplexe Maschinen zu bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Diarrhoe, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit.

Die unerwünschten Reaktionen, die häufiger als in einem Einzelfall auftraten, sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgelistet.

Die Häufigkeitsangaben sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre		Erkältung				

Erkrankungen						
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit (Anorexie)				
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen**, Agitiertheit*, Aggressives Verhalten**, abnormale Träume und Alpträume**				gesteigerte Libido, Hypersexualität
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope*, Schwindel, Schlaflosigkeit	Krampfanfall*	Extrapyramidale Symptome	NMS (Neuroleptisches Malignes Syndrom)	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
Herzerkrankungen			Bradykardie	Sinoatrialer Block, Atrioventrikulärer Block		Polymorphe ventrikuläre Tachykardie, einschließlich Torsade de Pointes; verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit	Erbrechen, Abdominale Beschwerden	Gastrointestinale Blutung, Magen- und Duodenalulzera			
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen einschließlich Hepatitis***		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Juckreiz				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe			Rhabdomyolyse***	

Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Kopfschmerzen	Müdigkeit, Schmerz				
Untersuchungen			Geringfügiger Anstieg der Muskel-Kreatinkinase im Serum			
Verletzung und Vergiftungen		Unfälle einschließlich Stürzen				

\*Bei der Untersuchung von Patienten mit Synkope oder Krampfanfall, sollte an die Möglichkeit eines Herzblocks oder einer verlängerten Sinuspause gedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

\*\*Halluzinationen, abnormale Träume, Alpträume, Agitiertheit und aggressives Verhalten verschwanden in den berichteten Fällen nach Dosisreduzierung oder Beendigung der Behandlung.

\*\*\*In Fällen nicht erklärbarer Leberdysfunktion sollte ein Absetzen von Donepezil erwogen werden.

\*\*\*\*Berichten zufolge trat Rhabdomyolyse unabhängig von einem malignen neuroleptischen Syndrom und in engem zeitlichem Zusammenhang mit Beginn einer Donepezil-Therapie oder infolge einer Donepezil-Dosiserhöhung auf.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Die geschätzte mittlere lethale Dosis von Donepezilhydrochlorid bei einmaliger oraler Verabreichung liegt bei Mäusen und Ratten bei 45 mg/kg bzw. 32 mg/kg, was ungefähr dem 225-Fachen bzw. dem 160-Fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag entspricht.

#### Symptome:

Bei Tieren wurden dosisabhängige Zeichen einer cholinergen Stimulation beobachtet, darunter reduzierte Spontanbewegungen, Bauchlage, schwankender Gang, Tränenfluss, klonische Krämpfe, Atemdepression, Speichelfluss, Pupillenverengung, Faszikulation und verminderte Körperoberflächentemperatur.

Eine Überdosierung von Cholinesterasehemmern kann zu einer cholinergen Krise führen, die durch starke Übelkeit, Erbrechen, Speichelfluss, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, Atemdepression, Kollaps und Krämpfe gekennzeichnet ist. Möglicherweise kommt es zu einer zunehmenden Muskelschwäche, die bei Beteiligung der Atemmuskulatur zum Tode führen kann.

#### Behandlung:

Wie bei jeder Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen anzuwenden. Tertiäre Anticholinergika wie z.B. Atropin können bei einer Donepezil-Überdosierung als Antidot gegeben werden. Es wird empfohlen, Atropinsulfat intravenös zu verabreichen und die Dosis so lange zu steigern, bis die erwünschte Wirkung eintritt. Nach einer intravenösen Anfangsdosis von 1,0 bis 2,0 mg werden weitere Dosen in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen verabreicht. Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Cholinomimetika mit quaternären Anticholinergika wie z.B. Glykopyrrolat wurden atypische Reaktionen von Blutdruck und Herzfrequenz beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten durch Dialyse (Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Hämofiltration) entfernt werden können.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidementiva, Cholinesterasehemmer  
ATC-Code: N06DA02

Donepezilhydrochlorid ist ein spezifischer und reversibler Hemmstoff der Azetylcholinesterase, der wichtigsten Cholinesterase im Gehirn. Donepezilhydrochlorid hemmt dieses Enzym *in vitro* mehr als 1000 Mal stärker als das Enzym Butyrylcholinesterase, das hauptsächlich außerhalb des Zentralnervensystems vorkommt.

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, die an klinischen Studien teilnahmen, führte die einmal tägliche Verabreichung von 5 mg oder 10 mg Donepezilhydrochlorid im Steady-State zu einer Inhibition der Azetylcholinesterase-Aktivität (gemessen in Erythrozytenmembranen) um 63,6% bzw. 77,3% bei Messung nach Verabreichung der Tagesdosis. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Korrelation zwischen der Donepezilhydrochlorid-induzierten Hemmung der Azetylcholinesterase (AChE) in den roten Blutzellen und Veränderungen des ADAS-cog-Scores besteht, einer empfindlichen Skala zur Beurteilung ausgewählter Aspekte der kognitiven Leistungsfähigkeit. Welches Potential Donepezilhydrochlorid für die Veränderung des Verlaufs der zugrunde liegenden Neuropathologie aufweist, ist nicht untersucht. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass Donepezilhydrochlorid das Fortschreiten der Krankheit beeinflusst.

Die Wirksamkeit der Behandlung der Alzheimer-Demenz mit Donepezil wurde in vier plazebokontrollierten Studien untersucht, von denen jeweils 2 Studien eine Dauer von 6 Monaten und von 1 Jahr hatten.

In einer der 6-monatigen klinischen Studien wurde am Ende der Donepezil-Behandlung eine Analyse durchgeführt, in der eine Kombination von drei Wirksamkeitskriterien eingesetzt wurde: der ADAS-Cog (ein Maß für die kognitive Leistung), der Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (ein Maß für die Gesamtfunktion) und der Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (ein Maß für die Fähigkeiten, in der Gesellschaft, zu Hause, bei Hobbys und persönlicher Pflege zurechtzukommen).

Patienten, die die nachstehend aufgeführten Kriterien erfüllten, wurden als Responder eingestuft.

Response =

Verbesserung des ADAS-Cog um mindestens 4 Punkte

Keine Verschlechterung des CIBIC+  
Keine Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens anhand der  
Subskala der Clinical Dementia Rating Scale

	% Response	
	Intent-to-Treat-Population n = 365	Auswertbare Population n = 352
Plazebogruppe	10%	10%
Donepezilhydrochlorid 5 mg- Gruppe	18%*	18%*
Donepezilhydrochlorid 10 mg-Gruppe	21%*	22%**

\*p < 0,05

\*\*p < 0,01

Donepezil führte zu einem dosisabhängigen, statistisch signifikanten Anstieg des Anteils der Patienten, die als Responder eingestuft wurden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption:*

Nach oraler Verabreichung werden die maximalen Plasmaspiegel innerhalb von ca. 3 bis 4 Stunden erreicht. Plasmakonzentration und Fläche unter der Kurve steigen proportional zur verabreichten Dosis an. Die terminale Halbwertszeit beträgt ungefähr 70 Stunden; bei wiederholter einmal täglicher Verabreichung nähert sich somit die Konzentration allmählich der Steady-State-Konzentration an, bis diese ungefähr 3 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht wird. Danach sind nur geringe zirkadiane Schwankungen der Plasmakonzentration von Donepezilhydrochlorid und der damit verbundenen pharmakodynamischen Aktivität zu beobachten.

Die Resorption von Donepezilhydrochlorid ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

### *Distribution:*

Donepezilhydrochlorid wird beim Menschen zu ca. 95% an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten 6-O-Desmethyldonepezil ist nicht bekannt. Die Verteilung von Donepezilhydrochlorid in verschiedene Gewebe des Körpers ist noch nicht abschließend untersucht. Jedoch wurden in einer Massenbilanzstudie mit gesunden männlichen Probanden innerhalb von 240 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg <sup>14</sup>C-markiertem Donepezilhydrochlorid ca. 28% der markierten Substanz nicht wiedergefunden. Dies lässt auf ein mehr als 10-tägiges Verbleiben von Donepezilhydrochlorid und/oder seinen Metaboliten im Körper schließen.

### *Biotransformation/Elimination:*

Donepezilhydrochlorid wird sowohl in unveränderter Form in den Urin ausgeschieden als auch durch das Cytochrom-P450-System zu zahlreichen Metaboliten abgebaut, die noch nicht alle identifiziert sind. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg <sup>14</sup>C-markiertem Donepezilhydrochlorid wurde die Radioaktivität im Plasma, ausgedrückt als prozentualer Anteil der verabreichten Dosis, hauptsächlich in Form von unverändertem Donepezilhydrochlorid (30%), 6-O-Desmethyldonepezil (11% – einziger Metabolit mit ähnlicher Aktivität wie Donepezilhydrochlorid), Donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-Desmethyldonepezil (7%) und dem Glukuronidkonjugat 5-O-Desmethyldonepezil (3%) nachgewiesen. Etwa 57% der insgesamt verabreichten Radioaktivität wurden im Urin (17% in unveränderter Form) und 14,5% im Stuhl wiedergefunden; Biotransformation und Ausscheidung in den Urin scheinen also die Haupteliminationsrouten zu sein. Hinweise darauf, dass Donepezilhydrochlorid und/oder einer seiner Metaboliten einen enterohepatischen Kreislauf durchläuft, liegen nicht vor.

Die Plasmakonzentration von Donepezil nimmt mit einer Halbwertszeit von ca. 70 Stunden ab. Geschlecht, ethnische Herkunft und Raucheranamnese haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Plasmakonzentration von Donepezilhydrochlorid. Die Pharmakokinetik von

Donepezil wurde bislang nicht gesondert bei gesunden älteren Probanden oder bei Patienten mit Alzheimer-Demenz oder vaskulär bedingter Demenz untersucht. Die mittleren Plasmaspiegel der Patienten stimmten jedoch weitgehend mit denen von jungen gesunden Probanden überein.

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion waren die Steady-State-Konzentrationen von Donepezil leicht erhöht: die mittlere AUC um 48% und der mittlere  $C_{\max}$ -Wert um 39% (siehe Abschnitt 4.2).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Umfangreiche Tierversuche zeigten, dass diese Substanz nur wenige Wirkungen außer den gewünschten pharmakologischen Wirkungen aufweist, die seiner Natur als cholinerges Stimulans entsprechen (siehe Abschnitt 4.9). Donepezil ist in Mutationstests mit Bakterien- und Säugetierzellen nicht mutagen. Gewisse klastogene Wirkungen wurden *in vitro* bei Konzentrationen beobachtet, die deutliche toxische Wirkungen auf die Zellen hatten und um mehr als 3000 Mal über den Steady-State-Plasmakonzentrationen lagen. Im Mäuse-Mikronukleus-Modell *in vivo* wurden keine klastogenen oder andere gentoxische Effekte beobachtet. In Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden weder bei Ratten noch bei Mäusen Hinweise auf ein onkogenes Potential gefunden.

Donepezilhydrochlorid hatte weder Auswirkungen auf die Fertilität bei Ratten noch wirkte es teratogen bei Ratten oder Kaninchen, jedoch wurde ein leichter Einfluss auf die Rate der Totgeburten und die neonatale Überlebensrate festgestellt, wenn trächtige Rattenweibchen mit dem 50-Fachen der für den Menschen empfohlenen Dosis behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.6).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *Tablettenkern:*

Mikrokristalline Cellulose  
Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Magnesiumstearat

#### *Tablettenüberzug 5 mg:*

Polyvinylalkohol  
Talkum  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Sojalecithin

#### *Tablettenüberzug 10 mg:*

Polyvinylalkohol  
Talkum  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Sojalecithin  
Eisenoxid gelb (E 172).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6 Monate nach dem ersten Öffnen der HDPE-Flasche

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blister

Packungsgrößen: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1 oder 120 Filmtabletten

HDPE-Flasche mit PP- oder HDPE-Schraubdeckel

Packungsgrößen: 100 oder 250 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Donepezil HCl Sandoz 5 mg – Filmtabletten: 1-27673

Donepezil HCl Sandoz 10 mg – Filmtabletten: 1-27675

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.08.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.08.2012

### **10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2022

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.