

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Donepezil Actavis 5 mg Filmtabletten
Donepezil Actavis 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Donepezil Actavis 5 mg Filmtabletten:

Eine Filmtablette enthält 5 mg Donepezilhydrochlorid (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette Donepezil Actavis 5 mg enthält 92,5 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Donepezil Actavis 10 mg Filmtabletten:

Eine Filmtablette enthält 10 mg Donepezilhydrochlorid (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette Donepezil Actavis 10 mg enthält 185 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Donepezil Actavis 5 mg Filmtabletten:

Weiß, rund, bikonvex, mit der Prägung 'DZ 5' auf einer Seite.

Donepezil Actavis 10 mg Filmtabletten:

Hellgelb, rund, bikonvex, mit der Prägung 'DZ 10' auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Donepezil Actavis ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Erwachsene/Ältere

Die Behandlung wird mit 1 × 5 mg/Tag begonnen. Die Dosis von 5 mg täglich soll mindestens einen Monat lang eingenommen werden, da erst dann die Steady-State-Konzentration von Donepezilhydrochlorid erreicht wird und das erste klinische Ansprechen auf die Behandlung beurteilt werden kann. Nach der klinischen Beobachtung der einmonatigen Behandlung mit 5 mg pro Tag kann die Dosis auf 1 × 10 mg Donepezil Actavis pro Tag erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis pro Tag beträgt 10 mg. Dosen von über 10 mg wurden in klinischen Studien bisher nicht untersucht.

Die Behandlung mit Donepezil Actavis soll durch einen in der Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Die Diagnostik soll sich an den anerkannten klinischen Leitlinien orientieren (z. B. DSM IV, ICD 10). Die Therapie mit Donepezil darf nur begonnen werden, wenn der Patient eine Bezugsperson hat, die die regelmäßige Arzneimiteinnahme überwacht. Die Erhaltungstherapie kann fortgeführt werden, solange der Patient einen therapeutischen Nutzen davon hat. Daher soll der klinische Nutzen von Donepezil regelmäßig überprüft werden.

Wenn kein therapeutischer Effekt mehr nachweisbar ist, soll ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Das individuelle Ansprechen der Patienten auf Donepezil kann nicht vorausgesagt werden.

Nach Absetzen der Behandlung wird ein langsames Abklingen der positiven Wirkungen von Donepezil beobachtet.

Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen muss das Dosierungsschema nicht modifiziert werden, da die Clearance von Donepezilhydrochlorid durch die Erkrankung nicht beeinflusst wird.

Aufgrund der Möglichkeit erhöhter Wirkstoffspiegel bei leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2) soll eine Dosissteigerung entsprechend der Verträglichkeit im Einzelfall erfolgen. Über die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Donepezil Actavis wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Art der Anwendung:

Donepezil Actavis ist am Abend kurz vor dem Schlafengehen einzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Donepezilhydrochlorid, Piperidinderivate 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 Gedächtnisstörungen (z. B. altersbedingter kognitiver Abbau) wurde nicht untersucht.

Anästhesie

Als Cholinesterase-Hemmer kann Donepezil die Wirkung von Muskelrelaxantien vom Succinylcholin-Typ während einer Anästhesie verstärken.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungsweise können Cholinesterase-Hemmer eine vagotone Wirkung auf die Herzfrequenz ausüben (z. B. Bradykardien verursachen). Diese potenzielle Wirkung kann insbesondere bei Patienten mit Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) oder anderen supraventrikulären Störungen der Erregungsleitung des Herzens, wie sinoatrialem oder atrioventrikulärem Block, von Bedeutung sein.

Über Synkopen und epileptische Anfälle wurde berichtet. Bei der Untersuchung dieser Patienten ist die Möglichkeit eines Herzblocks oder langer Sinusknotenpausen in Betracht zu ziehen.

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 einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Ulzera, wie zum Beispiel Patienten mit anamnestisch bekannter Ulkuserkrankung oder Patienten, welche gleichzeitig nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) erhalten, sind diesbezüglich zu überwachen. In klinischen Studien mit Donepezil lag jedoch weder die Inzidenzrate peptischer Ulzera noch die Inzidenz gastrointestinaler Blutungen bei der Donepezil-Gruppe höher als bei der Placebo-Gruppe.

Urogenitalsystem

Cholinergika können eine Blasenentleerungsstörung verursachen, diese Nebenwirkung wurde in klinischen Studien zu Donepezil jedoch nicht beobachtet.

Neurologische Störungen

Krampfanfälle: Es wird angenommen, dass Cholinergika generalisierte Krampfanfälle auslösen können. Krampfanfälle können allerdings auch eine Manifestation der Alzheimer-Krankheit sein.

Malignes Neuroleptikasyndrom (MNS)

MNS ist ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der durch Hyperthermie, Muskelrigor, autonome Instabilität, veränderte Bewusstseinslage und erhöhte Serum-CK-Spiegel charakterisiert ist. MNS wurde sehr selten in Zusammenhang mit Donepezil beschrieben, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig mit Antipsychotika behandelt wurden. Mögliche weitere Symptome sind Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen. Wenn ein Patient MNS-verdächtige Symptome oder hohes Fieber unklarer Genese ohne sonstige klinische Zeichen eines MNS entwickelt, ist die Behandlung abzubrechen.

Cholinergika können extrapyramidale Symptome verstärken oder auslösen.

Erkrankungen der Atemwege

Aufgrund ihrer cholinergen Wirkung dürfen Cholinesterase-Hemmer Patienten mit Asthma oder obstruktiven Lungenerkrankungen in der Anamnese nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Donepezil mit anderen Acetylcholinesterase-Hemmern sowie Agonisten oder Antagonisten des cholinergen Systems ist zu vermeiden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Über die Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Mortalität in klinischen Studien zur vaskulären Demenz:

In drei klinischen Studien mit einer Dauer von jeweils 6 Monaten wurden Patienten untersucht, die die NINDS-AIREN-Kriterien für eine wahrscheinliche oder mögliche vaskuläre Demenz (VaD) erfüllten. Die NINDS-AIREN-Kriterien wurden entwickelt, um Patienten zu identifizieren, deren Demenz wahrscheinlich ausschließlich vaskulär bedingt ist, und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung auszuschließen. In der ersten Studie lagen die Mortalitätsraten unter Donepezilhydrochlorid 5 mg bei 2/198 (1,0 %), unter Donepezilhydrochlorid 10 mg bei 5/206 (2,4 %) und unter Placebo bei 7/199 (3,5 %). In der zweiten Studie lagen die Mortalitätsraten unter Donepezilhydrochlorid 5 mg bei 4/208 (1,9 %), unter Donepezilhydrochlorid 10 mg bei 3/215 (1,4 %) und unter Placebo bei 1/193 (0,5 %). In der dritten Studie lagen die Mortalitätsraten unter Donepezilhydrochlorid 5 mg bei 11/648 (1,7 %) und

unter Placebo bei 0/326 (0 %). Zusammen genommen war die Mortalitätsrate in den drei Studien zur vaskulären Demenz unter Donepezilhydrochlorid prozentual höher als unter Placebo (1,7 % vs. 1,1 %); die Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Mehrheit der Todesfälle bei Patienten unter Donepezilhydrochlorid wie auch unter Placebo war offensichtlich auf verschiedene vaskuläre Ursachen zurückzuführen, was bei dieser älteren Studienpopulation mit vaskulären Erkrankungen zu erwarten war. Eine Analyse aller schwerwiegenden nicht tödlichen und tödlichen vaskulären Ereignisse zeigte keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens in der Donepezilhydrochlorid-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe.

Anhand von gepoolten Daten aus Studien zur Alzheimer-Erkrankung (n = 4146) und anhand von gepoolten Daten dieser Studien zur Alzheimer-Erkrankung und anderer Demenz-Studien, einschließlich Studien zur vaskulären Demenz (Gesamt-n = 6888), war die ermittelte Mortalität in den Placebo-Gruppen zahlenmäßig höher als in den Donepezilhydrochlorid-Gruppen.

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten hemmen nicht den Stoffwechsel von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin beim Menschen. Der Stoffwechsel von Donepezilhydrochlorid wird durch die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin oder Cimetidin nicht beeinflusst. *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Zytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und – in geringerem Maß – 2D6 am Metabolismus von Donepezil beteiligt sind. *In vitro* durchgeführte Interaktionsstudien haben gezeigt, dass der Metabolismus von Donepezil durch den CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol und den CYP2D6-Inhibitor Chinidin gehemmt wird. Diese und andere CYP3A4-Inhibitoren wie Itraconazol und Erythromycin sowie CYP2D6-Inhibitoren wie Fluoxetin können daher den Metabolismus von Donepezil hemmen. In einer Studie mit gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol die mittleren Donepezil-Konzentrationen um etwa 30 %. Enzyminduktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol können die Plasmaspiegel von Donepezil erniedrigen. Da das Ausmaß der hemmenden bzw. induzierenden Wirkung unbekannt ist, sollen solche Arzneimittelkombinationen nur mit Vorsicht angewendet werden. Donepezilhydrochlorid kann die Wirkung von Arzneimitteln mit anticholinergem Aktivität beeinträchtigen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer synergistischen Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln wie Succinylcholin, anderen neuromuskulären Blockern oder Cholinergika sowie Betarezeptorenblockern, die eine Wirkung auf die kardiale Erregungsleitung haben.

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)

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Donepezil bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien wurde kein teratogener Effekt, jedoch eine prä- und postnatale Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Donepezil

Actavis soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, sofern dies nicht eindeutig notwendig ist.

Stillzeit

Donepezil tritt in die Milch von Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid beim Menschen in die Milch übertritt und Studien zur Anwendung bei stillenden Frauen liegen nicht vor. Daher dürfen Frauen, die Donepezil einnehmen, nicht stillen.

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 kann zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, führen. Donepezil kann zusätzlich Müdigkeit, Schwindelgefühl und Muskelkrämpfe verursachen: dies ist hauptsächlich zu Beginn der Therapie oder bei einer Dosiserhöhung möglich. Der behandelnde Arzt soll Patienten unter Donepezil regelmäßig auf deren Fähigkeit, am Straßenverkehr teilzunehmen oder komplizierte Maschinen zu bedienen, untersuchen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen, die häufiger als in Einzelfallberichten auftraten, werden nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgelistet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich			
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		Erkältung		Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Appetitlosigkeit				
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Halluzinationen ² Agitation ² Aggressives Verhalten ² Abnorme Träume und Albträume ²				gesteigerte Libido, Hypersexualität
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		Synkope ² Schwindel Insomnie	Krampfanfälle ¹	Extra-pyramidale Symptome	Malignes neuroleptisches Syndrom	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)

<i>Herzerkrankungen</i>			Bradykardie	Sinuatraler Block Atrio-ventrikulärer Block		Polymorphe ventrikuläre Tachykardie, einschließlich Torsade de Pointes; verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Durchfall Übelkeit	Erbrechen Bauchbeschwerden	Gastro-intestinale Blutung Magen und Zwölffingerdarmgeschwüre verstärkter Speichelfluss			
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Leberdysfunktion einschl. Hepatitis ³		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Hautausschlag Pruritus			Rhabdomyolyse ⁴	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Muskelkrämpfe				
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Harninkontinenz				
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Kopfschmerzen	Müdigkeit Schmerzen				
<i>Untersuchungen</i>			Leichter Anstieg der muskulären Form der Kreatinkinase im Serum			
<i>Verletzungen und Vergiftungen</i>		Unfälle einschließlich Stürze				

¹ Bei der Abklärung von Synkopen oder Krampfanfällen ist die Möglichkeit eines Herzblocks oder langer Sinusknotenpausen in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

² Halluzinationen, abnorme Träume und Alpträume, Erregungszustände und aggressives Verhalten bilden sich nach Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung zurück.

³ Beim Auftreten einer Leberfunktionsstörung ungeklärter Herkunft ist ein Abbruch der Behandlung mit Donepezil Actavis zu erwägen.

⁴ 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 mittlere letale Dosis von Donepezilhydrochlorid lag nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis an Mäuse und Ratten bei 45 bzw. 32 mg/kg oder etwa dem 225- bzw. 160fachen der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis von 10 mg pro Tag. An Tieren wurden Zeichen einer dosisabhängigen cholinergen Stimulation beobachtet: u. a. Herabsetzung der Spontanbewegungen, Bauchlage, taumelnder Gang, Tränenabsonderung, klonische Konvulsionen, Atemdepression, Speichelfluss, Pupillenverengung, Faszikulationen und erniedrigte Oberflächentemperatur des Körpers.

Bei einer Überdosierung von Cholinesterase-Hemmern kann es zu einer cholinergen Krise kommen, die durch starke Übelkeit, Erbrechen, Speichelfluss, Schweißausbrüche, Bradykardie, Hypotonie, Atemdepression, Kollaps und Krampfanfälle gekennzeichnet ist. Zunehmende Muskelschwäche ist möglich, was bei Beteiligung der Atemmuskulatur zum Tode führen kann.

Wie in allen Fällen von Überdosierungen sollen allgemeine supportive Maßnahmen zur Anwendung kommen. Tertiäre Anticholinergika wie z. B. Atropin können als Antidot bei einer Überdosis von Donepezil eingesetzt werden. Die intravenöse Gabe (Auftitrierung bis zum Wirkungseintritt) von Atropinsulfat wird empfohlen: Initialdosis 1,0 bis 2,0 mg i.v. mit nachfolgenden Dosen in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen.

Atypische Reaktionen des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden bei anderen Cholinergika beobachtet, wenn diese gleichzeitig mit quaternären Anticholinergika wie z. B. Glycopyrrolat angewendet wurden. 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

Wirkmechanismus

Bei Donepezilhydrochlorid handelt es sich um einen spezifischen und reversiblen Inhibitor von Acetylcholinesterase, der wichtigsten Cholinesterase im Gehirn. Dieses Enzym wird *in vitro* über 1000fach stärker durch Donepezilhydrochlorid gehemmt als das Enzym Butyrylcholinesterase, das in erster Linie außerhalb des zentralen Nervensystems vorkommt.

Demenz vom Alzheimer-Typ

In klinischen Studien führte die einmal-tägliche Einnahme von 5 mg bzw. 10 mg Donepezil bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zu einer stabilen Inhibition der Aktivität der Acetylcholinesterase (Messung in den Erythrozytenmembranen) von 63,6 % bzw. 77,3 % nach Arzneimitteldgabe. Es konnte eine Korrelation zwischen der durch Donepezilhydrochlorid bewirkten Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) in den Erythrozyten und den Veränderungen der ADAS-cog-Skala, eines sensitiven Testverfahrens, das bestimmte kognitive Leistungen untersucht, gezeigt werden. Ob Donepezilhydrochlorid die neuropathologische Grunderkrankung in ihrem Verlauf zu beeinflussen vermag, wurde bisher nicht untersucht. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass Donepezil eine Wirkung auf das Fortschreiten der Erkrankung hat.

Die Wirksamkeit der Behandlung der Demenz vom Alzheimer-Typ mit Donepezil wurde in vier placebokontrollierten Studien untersucht. Die Studiendauer betrug bei 2 Studien 6 Monate und bei 2 Studien 1 Jahr.

Nach einer 6-monatigen Studie wurde am Ende der Donepezil-Behandlung eine kombinierte Auswertung von drei Wirksamkeitskriterien vorgenommen: ADAS-cog (Messung der kognitiven Leistung), CIBIC-plus (Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input – Messung der allgemeinen Funktionsfähigkeit) und ADL (Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale – Messung der Fähigkeit, in der Gesellschaft, zu Hause, bei Hobbys und persönlicher Pflege zurechtzukommen).

Patienten, die die folgenden Kriterien erfüllten, galten als Behandlungsresponder:

Response = Verbesserung der ADAS-cog um mindestens 4 Punkte – keine Verschlechterung der CIBIC – keine Verschlechterung der ADL

	% Responder	
	Intent-to-Treat-Population n = 365	Auswertbare Population n = 352
Placebo-Gruppe	10 %	10 %
Donepezil-5-mg-Gruppe	18 %*	18 %*
Donepezil-10-mg-Gruppe	21 %*	22 %**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Donepezil bewirkte einen dosisabhängigen, statistisch signifikanten Anstieg des prozentualen Anteils von Patienten, die als Behandlungsresponder eingestuft wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Plasmaspiegel werden etwa 3 bis 4 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht. Die Plasmakonzentrationen und die Fläche unter der Kurve steigen proportional zur Dosis an. Die terminale Halbwertszeit liegt etwa bei 70 Stunden, so dass die wiederholte Verabreichung einer einmal-täglichen Dosis langsam zu einer Steady-State-Plasmakonzentration führt. Eine Steady-State-Plasmakonzentration wird annähernd innerhalb von 3 Wochen nach Beginn der Therapie erreicht. Nach Erreichen des Steady State schwankt die Donepezilhydrochlorid-Plasmakonzentration und die damit verbundene pharmakodynamische Aktivität im Tagesverlauf nur noch gering.

Die Resorption von Donepezilhydrochlorid wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Donepezilhydrochlorid wird beim Menschen zu etwa 95 % an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten 6-O-Desmethyldonepezil ist nicht bekannt. Die Verteilung von Donepezilhydrochlorid in die verschiedenen Körpergewebe wurde nicht abschließend untersucht. In einer Massenbilanzstudie an gesunden männlichen Probanden waren jedoch 240 Stunden nach Verabreichung einer einmaligen Dosis von 5 mg ^{14}C -markiertem Donepezilhydrochlorid etwa 28 % der markierten Substanz noch nicht wiedergefunden worden. Dies deutet darauf hin, dass

Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten möglicherweise für mehr als 10 Tage im Körper verbleiben.

Biotransformation/Elimination

Donepezilhydrochlorid wird sowohl unverändert mit dem Urin ausgeschieden wie auch durch das Zytochrom-P450-System zu einer Reihe von Abbauprodukten metabolisiert, von denen noch nicht alle identifiziert sind. Nach einmaliger Verabreichung von 5 mg ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid wurden 30 % der verabreichten Dosis als unverändertes Donepezilhydrochlorid, 11 % als 6-O-Desmethyldonepezil (einziger Metabolit, der eine ähnliche Aktivität wie Donepezilhydrochlorid zeigt), 9 % als Donepezil-cis-N-oxid, 7 % als 5-O-Desmethyldonepezil und 3 % als Glucuronidkonjugat von 5-O-Desmethyldonepezil im Plasma wiedergefunden. Etwa 57 % (17 % als unverändertes Donepezil) der gesamten verabreichten Radioaktivität wurden im Urin und 14,5 % in den Fäzes wiedergefunden, so dass anzunehmen ist, dass die Biotransformation mit Ausscheidung über den Urin den primären Eliminationsweg darstellt. Es gibt keine Anhaltspunkte für einen enterohepatischen Kreislauf von Donepezilhydrochlorid und/oder seinen Metaboliten.

Die Plasmakonzentration von Donepezilhydrochlorid klingt mit einer Halbwertszeit von ca. 70 Stunden ab.

Das Geschlecht, die Rasse und das Rauchverhalten haben keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Donepezilhydrochlorid. Die Pharmakokinetik von Donepezil wurde bei älteren gesunden Menschen und bei Patienten mit Alzheimer- oder vaskulärer Demenz nicht gezielt untersucht. Jedoch waren die mittleren Plasmaspiegel von Patienten und jungen gesunden Probanden sehr ähnlich.

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung wiesen höhere Steady-State-Konzentrationen von Donepezil auf: Anstieg der mittleren AUC um 48 %, der mittleren C_{max} um 39 % (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Breit angelegte tierexperimentelle Studien zeigten, dass die Substanz neben der beabsichtigten pharmakologischen Wirkung als cholinerges Stimulans (siehe Abschnitt 4.9) kaum weitere Wirkungen aufweist. In Mutagenitätsstudien mit Bakterien und Säugerzellen zeigte Donepezil keine mutagene Wirkung. Klastogene Effekte konnten *in vitro* vereinzelt bei eindeutig zelltoxischen Konzentrationen beobachtet werden, die zudem mehr als das 3000fache der Steady-State-Plasmakonzentrationen betrugen. Im Mäuse-Mikronukleus-Modell *in vivo* wurden keine klastogenen oder anderen genotoxischen Effekte beobachtet. Langzeit-Karzinogenitätsstudien an Ratten oder Mäusen erbrachten keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial.

Donepezilhydrochlorid zeigte keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von Ratten und erwies sich bei Ratten und Kaninchen als nicht teratogen, hatte jedoch einen leichten Einfluss auf Totgeburten und auf das frühe Überleben der Jungtiere, wenn es trächtigen Ratten in der 50fachen Humandosis verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Polyvinylalkohol
Macrogol 3350
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisenoxid gelb (E172) (nur in den 10-mg-Filmdoublets)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen
HDPE-Behältnis mit LDPE/HDPE-Deckel

Packungsgrößen:

Blisterpackung: 7, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 98, 100 oder 120 Filmdoublets
Tablettenbehältnis: 28, 30, 100 und 250 Filmdoublets

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Donepezil Actavis 5 mg Filmdoublets: 1-28842
Donepezil Actavis 10 mg Filmdoublets: 1-28843

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.11.2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13.08.2014

10. STAND DER INFORMATION

04.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.