

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Donepezil Pfizer 5 mg Filmtabletten
Donepezil Pfizer 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Donepezil Hydrochlorid entsprechend 4,56 mg Donepezil als freie Base.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 87,17 mg Lactose.

Jede Filmtablette enthält 10 mg Donepezil Hydrochlorid entsprechend 9,12 mg Donepezil als freie Base.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 174,33 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Donepezil Pfizer 5 mg Filmtabletten sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „5“ auf einer Seite.

Donepezil Pfizer 10 mg Filmtabletten sind gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „10“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Donepezil Pfizer Filmtabletten sind indiziert zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene/ältere Patienten:

Die Behandlung wird mit 5 mg/Tag begonnen (einmal tägliche Gabe). Die Dosis von 5 mg/Tag sollte mindestens einen Monat lang beibehalten werden, um das initiale klinische Ansprechen auf die Behandlung beurteilen zu können und Steady-State-Konzentrationen von Donepezil Hydrochlorid zu erreichen. Nach einer klinischen Beurteilung der Behandlung mit 5 mg/Tag nach einem Monat kann die Donepezil Pfizer-Dosis bei Bedarf auf 10 mg/Tag (einmal tägliche Gabe) erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10 mg/Tag. Dosierungen über 10 mg/Tag wurden in klinischen Prüfungen nicht untersucht.

Die Behandlung sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Demenz vom Alzheimer-Typ erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Diagnose sollte nach anerkannten Richtlinien erfolgen (z.B. DSM IV, ICD 10). Eine Behandlung mit Donepezil sollte nur dann eingeleitet werden, wenn dem Patienten eine Betreuungsperson zur Verfügung steht, die die Einnahme des Medikaments durch den Patienten regelmäßig überwacht. Eine Erhaltungstherapie kann so lange fortgesetzt werden, solange sich ein therapeutischer Nutzen für den Patienten feststellen lässt. Der klinische Nutzen von Donepezil sollte daher regelmäßig neu bewertet werden. Bei Hinweisen darauf, dass kein therapeutischer Nutzen mehr gegeben ist, sollte ein Absetzen der Therapie in Erwägung gezogen werden. Das individuelle Ansprechen auf eine Therapie mit Donepezil ist nicht vorhersehbar.

Bei Absetzen der Therapie kommt es zu einem allmählichen Rückgang der positiven Effekte von Donepezil Pfizer.

Kinder und Jugendliche:

Donepezil Pfizer wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann das gleiche Dosierungsschema verwendet werden, da die Clearance von Donepezil hierdurch nicht beeinträchtigt wird.

Aufgrund möglicher erhöhter Exposition bei leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2) sollte eine Dosissteigerung entsprechend der individuellen Toleranz erfolgen. Es liegen keine Daten über Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor.

Art der Anwendung

Donepezil Pfizer sollte am Abend unmittelbar vor dem Zubettgehen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Donepezil Hydrochlorid, Piperidinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Donepezil Pfizer bei Patienten mit schwerer Demenz vom Alzheimer-Typ, anderen Formen der Demenz oder anderen Störungen der Gedächtnisleistung (z.B. altersbedingtem kognitiven Leistungsabfall) wurde nicht untersucht.

Narkose: Da es sich bei Donepezil Pfizer um einen Cholinesterase-Hemmer handelt, ist bei einer Narkose mit einer Verstärkung der muskelentspannenden Wirkung von Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp zu rechnen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungen können Cholinesterase-Hemmer einen vagotonen Effekt auf die Herzfrequenz haben (z.B. Bradykardie). Diese Möglichkeit ist besonders bei Patienten mit "Sick-Sinus-Syndrom" oder anderen supraventrikulären Störungen des Reizleitungssystems des Herzens wie etwa SA- oder AV-Block zu beachten.

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

Gastrointestinale Erkrankungen: Patienten mit erhöhtem Ulkusrisiko, z.B. Patienten mit Ulkuskrankheit in der Anamnese oder solche mit gleichzeitiger Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs), sollten auf entsprechende Symptome überwacht werden. In den klinischen Prüfungen mit Donepezil Pfizer ergab sich jedoch im Vergleich zu Plazebo keine erhöhte Inzidenz von Ulkuskrankheit oder gastrointestinalen Blutungen.

Urogenitaltrakt: Cholinergika können Blasenobstruktionen verursachen; in den klinischen Prüfungen mit Donepezil Pfizer wurden solche Wirkungen allerdings nicht beobachtet.

Neurologische Störungen: Krampfanfälle. Cholinergika gelten als mögliche Auslöser von generalisierten Krampfanfällen. Diese können allerdings auch ein Symptom der Alzheimer-Krankheit sein.

Cholinergika können extrapyramidale Symptome verstärken oder auslösen.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS): Es liegen sehr seltene Berichte über MNS, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, die durch Hyperthermie, Muskelsteifheit, autonome Instabilität,

veränderten Bewusstseinszustand und erhöhte Serumwerte von Creatinphosphokinase gekennzeichnet ist, in Verbindung mit Donepezil vor, insbesondere bei Patienten mit gleichzeitiger Behandlung mit Antipsychotika. Zu den weiteren Anzeichen können auch Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen zählen. Falls ein Patient Anzeichen und Symptome entwickelt, die ein MNS vermuten lassen, oder unerklärbares hohes Fieber ohne weitere klinische Anzeichen von MNS zeigt, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Lungenkrankheiten: Angesichts ihrer cholinergen Wirkungen sollten Cholinesterase-Hemmer bei Patienten mit Asthma oder obstruktiven Lungenkrankheiten in der Krankengeschichte nur mit entsprechender Vorsicht verschrieben werden.

Eine gleichzeitige Gabe von Donepezil Pfizer mit anderen Hemmern der Acetylcholinesterase bzw. mit Agonisten oder Antagonisten des cholinergen Systems sollte vermieden werden.

Schwere Leberinsuffizienz: Für diese Patientengruppe liegen keine Daten vor.

Mortalität in klinischen Studien zu Vaskulärer Demenz:

Drei klinische Studien über jeweils 6 Monate an Patienten, die den NINDS-AIREN Kriterien für wahrscheinliche oder mögliche vaskuläre Demenz entsprachen, wurden durchgeführt. Die NINDS-AIREN Kriterien wurden festgelegt um Patienten mit Demenz aufgrund vaskulärer Ursachen zu identifizieren und Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ ausschließen zu können. In der ersten Studie waren die Mortalitätsraten 2/198 (1,0%) unter 5 mg Donepezil Hydrochlorid, 5/206 (2,4%) unter 10 mg Donepezil Hydrochlorid, und 7/199 (3,5%) unter Plazebo. In der zweiten Studie lag die Mortalität bei 4/208 (1,9%) unter 5 mg Donepezil Hydrochlorid, 3/215 (1,4%) unter 10 mg Donepezil Hydrochlorid und 1/193 (0,5%) unter Plazebo. In der dritten Studie lag die Mortalität bei 11/648 (1,7%) unter 5 mg Donepezil Hydrochlorid und 0/326 (0%) unter Plazebo. Die durchschnittliche Mortalitätsrate in den drei Studien zu vaskulärer Demenz unter Donepezil Hydrochlorid (1,7%) war zahlenmäßig höher als in der Plazebo-Gruppe (1,1%), dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Die Mehrzahl der Todesfälle bei Patienten, die entweder Donepezil Hydrochlorid oder Plazebo einnahmen, war auf verschiedene Ursachen im Zusammenhang mit der Gefäßerkrankung zurückzuführen und war bei einer älteren Bevölkerung mit vaskulären Erkrankungen zu erwarten. Eine Auswertung aller schweren nicht-fatalen und fatalen vaskulären Zwischenfälle zeigte keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens zwischen der Gruppe unter Donepezil Hydrochlorid und der unter Plazebo.

In gepoolten Studien zur Demenz vom Alzheimer-Typ (n=4146), und bei einem Poolen dieser Alzheimer-Studien mit anderen Demenz-Studien einschließlich der Studien bei vaskulärer Demenz (n=6888) war die Mortalität in der Plazebo-Gruppe höher als in der Gruppe, die Donepezil Hydrochlorid erhielt.

Sonstige Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Donepezil Hydrochlorid und/oder seine Metaboliten bewirken beim Menschen keine Hemmung des Metabolismus von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin. Der Metabolismus von Donepezil Hydrochlorid wird durch die gleichzeitige Gabe von Digoxin oder Cimetidin nicht beeinflusst. *In-vitro* Studien haben gezeigt, dass die Cytochrom P450 Isoenzyme 3A4 und, in geringem Ausmaß, 2D6 an der Metabolisierung von Donepezil beteiligt sind. *In-vitro* durchgeführte Wechselwirkungsstudien zeigten, dass Ketoconazol und Chinidin als Hemmer von CYP3A4 bzw. 2D6 den Metabolismus von Donepezil hemmen. Aus diesem Grund könnten diese und andere Hemmer von CYP3A4 wie etwa Itraconazol und Erythromycin, sowie Hemmer des Isoenzym CYP2D6 wie Fluoxetin den Metabolismus von Donepezil hemmen. In einer klinischen Prüfung an gesunden Freiwilligen erhöhte Ketoconazol die mittleren Donepezilspiegel um etwa 30%.

Enzyminduktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol können die Donepezilspiegel verringern. Da die Größenordnung dieser Hemm- bzw. Induktionswirkung noch nicht bekannt ist, sollten solche Kombinationen nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden. Donepezil besitzt das Potential, anticholinerg wirkende Arzneimittel zu beeinflussen. Es besteht auch die Möglichkeit einer synergistischen Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln wie Succinylcholin, anderen Muskelrelaxantien oder Cholinergika bzw. mit Beta-Blockern, die auf das Reizleitungssystem des Herzens wirken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten bezüglich der Anwendung von Donepezil an schwangeren Frauen. Untersuchungen an Versuchstieren ergaben keine teratogene Wirkung, es zeigte sich jedoch eine peri- und postnatale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Das potenzielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.

Donepezil Pfizer sollte, wenn nicht unbedingt notwendig, während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Donepezil wird in die Milch von Ratten ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Donepezil Hydrochlorid in die Muttermilch übergeht, und es liegen diesbezüglich auch keine Untersuchungen an stillenden Müttern vor. Frauen unter Behandlung mit Donepezil sollten daher nicht stillen.

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

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

Eine Demenz kann eine Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bedingen. Zudem kann Donepezil, vor allem bei Einleitung der Behandlung oder bei Dosiserhöhung, Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe auslösen. Die Fähigkeit von Alzheimer-Patienten, unter Behandlung mit Donepezil weiterhin aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und komplexe Maschinen zu bedienen, sollte vom behandelnden Arzt routinemäßig überprüft werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit.

Nebenwirkungen, die öfter als vereinzelt aufgetreten sind, werden tieferstehend nach Organklassen und Häufigkeit angeführt. Die Häufigkeiten werden definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Organklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten |
|---|-------------|---|----------------|--------|-------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Gewöhnliche Erkältungen | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Anorexie | | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Halluzinationen** Agitation** Aggressives Verhalten** Abnormale Träume und Alpträume** | | | |
| Erkrankungen | | Synkope* | Krampfanfälle* | Extra- | Malignes |

| | | | | | |
|--|-----------------------|---------------------------------------|---|---|----------------------------|
| des Nervensystems | | Schwindel Schlaflosigkeit | | pyramidale Symptome | neuroleptisches Syndrom |
| Herzerkrankungen | | | Bradykardie | SA Block Atrio- ventrikulärer Block | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Durchfall Übelkeit | Erbrechen Abdominelle Störungen | Gastrointestinale Hämorrhagie Gastrische und duodenale Ulzerationen Verstärkter Speichelfluss | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | Leberfunktionsstörungen einschl. Hepatitis*** | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Rash Pruritus | | | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | Muskelkrämpfe | | | Rhabdomyolyse**** |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Harninkontinenz | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Kopfschmerzen | Müdigkeit Schmerzen | | | |
| Untersuchungen | | | Geringe Erhöhungen der Serumkonzentration von Muskelkreatinkinase | | |
| Verletzung und Vergiftung | | Unfall | | | |

* Bei Untersuchungen an Patienten auf Synkopen oder Krampfanfälle sollte die Möglichkeit eines Herzblocks oder langer Sinuspausen erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

** Halluzinationen, abnormale Träume, Alpträume, Agitation und aggressives Verhalten wurden berichtet, verschwanden bei Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung.

*** In Fällen unerklärlicher Leberfunktionsstörungen sollte ein Absetzen von Donepezil Pfizer 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-Dosierhöhung 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 mediane Letaldosis von Donepezil Hydrochlorid nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis an Mäuse und Ratten betrug 45 bzw. 32 mg/kg, oder etwa das 225fache bzw. 160fache der maximalen beim Menschen empfohlenen Dosis von 10 mg/Tag. Bei Versuchstieren wurden dosisabhängige Anzeichen einer cholinergen Stimulierung, einschließlich verminderter spontaner Aktivität, Bauchlage, taumelndem Gang, Tränenfluss, klonischer Krämpfe, Atemdepression, Speichelfluss, Miosis, faszikulärer Zuckungen und verminderter Körperoberflächentemperatur beobachtet.

Eine Überdosierung mit Cholinesterase-Hemmern kann zu einer cholinergen Krise führen, die durch starke Übelkeit, Erbrechen, Speichelfluss, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, Atemdepression, Kollaps und Konvulsionen gekennzeichnet ist. Eine zunehmende Muskelschwäche kann ebenfalls auftreten und bei Beteiligung der Atemmuskulatur auch zum Tod führen.

Wie bei allen Fällen einer Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen angezeigt. Tertiäre Anticholinergika wie Atropin können als Antidot bei einer Überdosierung mit Donepezil Pfizer eingesetzt werden. Es wird eine intravenöse Verabreichung von Atropinsulfat mit Titration bis zur klinischen Wirksamkeit empfohlen, d.h. eine intravenöse Initialdosis von 1,0 bis 2,0 mg mit nachfolgender Dosistitration in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen. Atypische Reaktionen des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden für andere Cholinergika bei gleichzeitiger Verabreichung mit quaternären Anticholinergika, wie Glycopyrrolat, beschrieben. Es ist nicht bekannt, ob Donepezil Hydrochlorid und/oder seine Metaboliten mittels Dialyse (Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Hämofiltration) eliminiert werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidementiva; Cholinesterase-Hemmer; ATC-Code: N06DA02.

Wirkmechanismus

Donepezil Hydrochlorid ist ein spezifischer und reversibler Hemmer der Acetylcholinesterase, der im Gehirn überwiegenden Cholinesterase. Die Hemmwirkung von Donepezil Hydrochlorid auf dieses Enzym ist *in-vitro* um mehr als das 1000fache stärker als seine Hemmwirkung auf die Butyrylcholinesterase, ein Enzym, das vor Allem außerhalb des Zentralnervensystems vorliegt.

Demenz vom Alzheimer-Typ

In den klinischen Prüfungen an Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ konnte nach täglichen Einzeldosen von Donepezil Hydrochlorid 5 mg oder 10 mg bei Messungen im Steady-State eine Hemmung der Acetylcholinesterase-Aktivität (bei Messung in den Erythrozytenmembranen) von 63,6% bzw. 77,3% festgestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die durch Donepezil Hydrochlorid bedingte Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) in den Erythrozyten mit Veränderungen im ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale), einem sensitiven Test zur Untersuchung spezifischer Aspekte der Gedächtnisleistung, korreliert. Das Potential von Donepezil Hydrochlorid, den Verlauf der zugrunde liegenden neuropathologischen Störung zu beeinflussen, wurde

bisher noch nicht untersucht. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass Donepezil Hydrochlorid das Fortschreiten der Krankheit beeinflusst.

Die Wirksamkeit einer Behandlung der Demenz vom Alzheimer-Typ mit Donepezil Hydrochlorid wurde in vier plazebo-kontrollierten Studien untersucht, 2 Studien wurden über 6 Monate, 2 über ein Jahr geführt.

In den klinischen Prüfungen wurde bei Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit Donepezil Hydrochlorid eine Analyse durchgeführt, die eine Kombination von 3 Wirksamkeitsparametern umfasste: ADAS-Cog (ein Maß für die Gedächtnisleistung), CIBIC plus (Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (ein Maß für die globale Funktion) und Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (ein Maß für Funktionsfähigkeit im täglichen Leben, im eigenen Heim, bei Freizeitbeschäftigungen und bei der persönlichen Hygiene).

Als Ansprechen auf die Therapie wurde gewertet, wenn die Patienten die nachstehend angeführten Kriterien erfüllten:

Therapieansprechen = Verbesserung im ADAS-Cog um mindestens 4 Punkte
Keine Verschlechterung im CIBIC
Keine Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) anhand der Subskala der Clinical Dementia Rating Scale

| % der Patienten mit Therapieansprechen | | |
|---|----------------------------------|--------------------------------|
| | Intent-to-Treat-Analyse n=365 | Auswertbare Patienten n=352 |
| Plazebogruppe | 10% | 10% |
| Donepezil Hydrochlorid Tabletten 5 mg | 18%* | 18%* |
| Donepezil Hydrochlorid Tabletten 10 mg | 21%* | 22%** |

* p<0,05

** p<0,01

Donepezil Hydrochlorid bewirkte eine dosisabhängige, statistisch signifikante Erhöhung des Prozentsatzes der Patienten, bei denen ein Therapieansprechen festgestellt wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Plasmaspiegel werden etwa 3 bis 4 Stunden nach oraler Gabe erzielt. Plasmakonzentrationen und AUC (Fläche unter der Kurve) erhöhen sich in dosisproportionaler Weise. Die terminale Plasmahalbwertszeit liegt bei etwa 70 Stunden, sodass bei mehrmaliger, einmal täglicher Gabe allmählich ein Steady-State erreicht wird. Ein annäherndes Steady-State wird innerhalb von 3 Wochen nach Therapiebeginn erreicht. Nach Erreichen des Steady-State lassen sich für die Plasmakonzentrationen von Donepezil Hydrochlorid und seine pharmakodynamische Aktivität nur geringe Schwankungen im Tagesverlauf feststellen.

Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Resorption von Donepezil Hydrochlorid.

Verteilung

Donepezil Hydrochlorid wird zu etwa 95% an menschliche Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten 6-O-Desmethyldonepezil ist nicht bekannt. Die Verteilung von Donepezil Hydrochlorid in den verschiedenen Geweben wurde nicht abschließend untersucht. In einer Massebilanzstudie an gesunden männlichen Freiwilligen blieben jedoch 240 Stunden nach der Verabreichung einer 5 mg Einzeldosis von ¹⁴C-markiertem Donepezil Hydrochlorid etwa 28%

der markierten Substanz unentdeckt. Es ist daher anzunehmen, dass Donepezil Hydrochlorid und/oder seine Metaboliten für mehr als 10 Tage im Körper verweilen können.

Biotransformation/Elimination

Donepezil Hydrochlorid wird sowohl in unveränderter Form im Harn als auch in Form von Metaboliten nach Verstoffwechslung über das Cytochrom P450-System ausgeschieden, wobei nicht alle Metaboliten identifiziert wurden. Nach Gabe von Donepezil Hydrochlorid in einer ¹⁴C-markierten Einzeldosis von 5 mg lag die Radioaktivität im Plasma, bei Angabe als Prozentsätze der verabreichten Dosis, primär in Form von unverändertem Donepezil Hydrochlorid (30%), 6-O-Desmethyl-Donepezil (11% - der einzige Metabolit, der eine ähnliche Wirkung zeigt wie Donepezil Hydrochlorid), Donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-Desmethyl-Donepezil (7%) und als Glucuronidkonjugat von 5-O-Desmethyl-Donepezil (3%) vor. Etwa 57% der verabreichten Gesamtradioaktivität wurden im Harn (17% als unverändertes Donepezil) und 14,5% in den Faeces ausgeschieden; Biotransformation und Ausscheidung im Harn dürften daher die primären Eliminationsrouten sein. Auf einen enterohepatischen Kreislauf von Donepezil Hydrochlorid und/oder eines seiner Metaboliten gibt es keine Hinweise.

Die Plasmakonzentrationen von Donepezil nehmen mit einer Halbwertszeit von etwa 70 Stunden ab.

Geschlecht, Rasse und Nikotin haben keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Plasmaspiegel von Donepezil Hydrochlorid. Die Pharmakokinetik von Donepezil bei gesunden älteren Freiwilligen oder Alzheimer-Patienten oder bei Patienten mit gefäßbedingter Demenz wurde nicht in eigenen Studien untersucht. Die mittleren Plasmakonzentrationen bei Patienten entsprachen jedoch ziemlich genau jenen bei jungen freiwilligen Probanden.

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz zeigten sich erhöhte Donepezil-Konzentrationen im Steady State; die mittlere AUC war um 48%, die mittlere C_{max} um 39% (siehe Abschnitt 4.2) erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Umfangreiche Untersuchungen an Versuchstieren zeigten, dass dieser Wirkstoff außer den beabsichtigten pharmakologischen Wirkungen im Sinne einer cholinergen Stimulierung nur wenige andere Wirkungen hat (siehe Abschnitt 4.9). Bei Mutationsprüfungen an Bakterien- und Säugetierzellen wurde für Donepezil keine mutagene Wirkung festgestellt. Bei *in-vitro* Untersuchungen wurden einige klastogene Wirkungen festgestellt, allerdings nur bei Konzentrationen, die in der Nähe des offensichtlich zytotoxischen Bereiches lagen und mehr als das 3000fache der Steady-State-Plasmaspiegel betrug. *In-vivo* konnten für Donepezil an einem murinen Mikronukleus-Modell keine klastogenen oder andere genotoxische Wirkungen festgestellt werden. Langzeit-Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen erbrachten keine Hinweise auf ein onkogenes Potential.

Donepezil Hydrochlorid hatte keinen Einfluss auf die Fertilität von Ratten, und war bei Ratten oder Kaninchen nicht teratogen, zeigte aber bei trächtigen Ratten in einer Dosis, die dem 50fachen der Humandosis entsprach, geringfügige Effekte auf die Zahl der Totgeburten und das frühe Überleben der Jungtiere (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Mikrokristalline Cellulose

Hydroxypropylcellulose

Magnesiumstearat

Filmüberzug

Talkum
Macrogol
Hypromellose
Titandioxid „E171“
Eisenoxid gelb „E172“ (nur 10 mg)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen (HDPE) zu 28, 30 und 100 Filmtabletten.

Blister (PVC/Aluminium)

Packungsgrößen: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 112 oder 120 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

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Donepezil Pfizer 5 mg Filmtabletten: 1-30376

Donepezil Pfizer 10 mg Filmtabletten: 1-30377

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Mai 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. April 2015

10. STAND DER INFORMATION

11/2016

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

