

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Donepezil Bluefish 5 mg Filmtabletten
Donepezil Bluefish 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 mg:

Jede Filmtablette enthält: Donepezilhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 5 mg Donepezilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 98 mg Lactose-Monohydrat

10 mg:

Jede Filmtablette enthält: Donepezilhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 10 mg Donepezilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 196 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

5 mg: Weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von etwa 7,14 mm und abgeschrägten Kanten mit der Aufschrift "5" auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

10 mg: Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von etwa 8,73 mm und der Aufschrift "10" auf einer Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Donepezil Bluefish ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene/ältere Patienten

Die Behandlung wird mit 5 mg/Tag (einmal tägliche Gabe) begonnen. Bei Schlafstörungen einschließlich abnormer Träume, Albträume oder Schlaflosigkeit (siehe Abschnitt 4.8) kann die morgendliche Einnahme von Donepezil Bluefish in Erwägung gezogen werden. 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 Donepezilhydrochlorid zu erreichen. Nach einer klinischen Beurteilung der Behandlung mit 5 mg/Tag nach einem Monat kann die Donepezil Bluefish-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 Studien nicht untersucht.

Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Demenz erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Die Diagnose sollte gemäß anerkannten Richtlinien (z. B. DSM IV, ICD 10) gestellt werden. Die Therapie mit Donepezil sollte nur begonnen werden, wenn dem Patienten eine Betreuungsperson zur Verfügung steht, die die regelmäßige Arzneimiteleinnahme überwacht.

Eine Erhaltungstherapie kann so lange fortgeführt werden, solange sich ein therapeutischen 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 Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Das individuelle Ansprechen auf Donepezil ist nicht voraussagbar.

Nach Abbruch der Behandlung zeigt sich ein allmählicher Rückgang der positiven Effekte von Donepezil Bluefish.

Kinder und Jugendliche

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

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung kann das gleiche Dosierungsschema angewendet werden, da die Clearance von Donepezilhydrochlorid hierdurch nicht beeinflusst wird.

Aufgrund der möglicherweise erhöhten Exposition bei leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2), sollte eine Dosissteigerung in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit erfolgen.

Es liegen keine Daten über Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.

Art der Anwendung

Donepezil Bluefish sollte am Abend, kurz vor dem Schlafengehen, oral eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Donepezilhydrochlorid, Piperidinderivate oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Anästhesie: Es ist damit zu rechnen, dass Donepezil Bluefish, ein Cholinesterase-Hemmer, die muskelentspannende Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ während einer Narkose verstärkt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungsweise können Cholinesterase-Hemmer vagotone Wirkungen auf die Herzfrequenz ausüben (z. B. Bradykardie). Die Möglichkeit dieser Wirkungen kann insbesondere bei Patienten mit „Sick-Sinus-Syndrom“ oder anderen supraventrikulären Störungen der Erregungsleitung des Herzens, wie sinuatrialem oder atrioventrikulärem Block von Bedeutung sein.

Es liegen Berichte über Synkopen und Krampfanfälle vor. Bei der Untersuchung solcher 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 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 klinischen Studien mit Donepezil zeigten sich jedoch im Vergleich mit Placebo keine erhöhte Inzidenz peptischer Ulcera oder gastrointestinaler Blutungen.

Urogenitalsystem: Cholinergika können Blasenentleerungsstörungen verursachen, obwohl in den klinischen Studien mit Donepezil solche Wirkungen nicht beobachtet wurden.

Neurologische Störungen: Krampfanfälle: Es wird angenommen, dass Cholinomimetika ein gewisses Potential besitzen, generalisierte Krampfanfälle auszulösen. Die Anfallsaktivität kann jedoch auch als Begleiterscheinung der Alzheimer-Krankheit auftreten. Cholinomimetika können extrapyramidale Symptome verstärken oder auslösen.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Über MNS, einen potenziell lebensbedrohlichen Zustand, charakterisiert durch Hyperthermie, Muskelsteifigkeit, autonome Instabilität, Veränderungen des Bewusstseins und Erhöhung der Creatinkinase (CK), wurde sehr selten im Zusammenhang mit Donepezil berichtet, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig Antipsychotika einnahmen. Weitere Symptome können eine Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und ein akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome eines MNS entwickelt oder unerklärbar hohes Fieber ohne eine zusätzliche klinische Manifestation des MNS zeigt, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Erkrankungen der Atemwege: Aufgrund ihrer cholinomimetischen Wirkungsweise sollten Cholinesterase-Hemmer bei Patienten mit Asthma oder obstruktiven Lungenerkrankungen in der Anamnese nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Donepezil Bluefish mit anderen Acetylcholinesterase Hemmern sowie mit Agonisten oder Antagonisten des cholinergen Systems sollte vermieden werden.

Schwere Leberfunktionsstörung: Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.

Mortalität in klinischen Studien zu vaskulärer Demenz:

In 3 klinischen Studien mit einer Dauer von 6 Monaten wurden Personen untersucht, die die NINDS-AIREN Kriterien für wahrscheinliche oder mögliche vaskuläre Demenz (VaD) erfüllten. Die NINDS-AIREN Kriterien wurden entwickelt zur Identifikation von Patienten, deren Demenz ausschließlich vaskulär bedingt ist und zum Ausschluss derer mit Alzheimer Erkrankung. In der ersten Studie lagen die Mortalitätsraten bei 2/198 (1,0 %) für Donepezilhydrochlorid 5 mg, bei 5/206 (2,4 %) für Donepezilhydrochlorid 10 mg und 7/199 (3,5 %) für Placebo. In der zweiten Studie lagen die Mortalitätsraten bei 4/208 (1,9 %) für Donepezilhydrochlorid 5 mg, bei 3/215 (1,4 %) für Donepezilhydrochlorid 10 mg und 1/193 (0,5 %) für Placebo. In der dritten Studie lagen die Mortalitätsraten bei 11/648 (1,7 %) für Donepezilhydrochlorid 5 mg und 0/326 (0 %) für Placebo.

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 Mehrheit der Todesfälle der Patienten, die entweder Donepezilhydrochlorid oder Placebo erhielten,

scheint in verschiedenen vaskulär bedingten Ursachen begründet zu sein, was bei einer älteren Population mit vaskulärer Erkrankung zu erwarten ist.

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.

In gepoolten Studien zur Alzheimer Erkrankung (n = 4.146), und wenn diese Studien zur Alzheimer Erkrankung gepoolt wurden mit anderen Demenz-Studien, inklusive der Studien zur vaskulären Demenz (total n = 6.888), war die Mortalitätsrate in der Placebo-Gruppe prozentual höher als in der Donepezilhydrochlorid-Gruppe.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Donepezilhydrochlorid und/oder dessen Metaboliten hemmen beim Menschen nicht den Stoffwechsel von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin. Der Stoffwechsel von Donepezilhydrochlorid wird durch eine gleichzeitige Anwendung von Digoxin oder Cimetidin nicht beeinflusst. *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Cytochrom P450-Isoenzyme 3A4 und, in geringerem Maße, 2D6 am Metabolismus von Donepezil beteiligt sind. *In-vitro*-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben gezeigt, dass Ketoconazol und Chinidin, die Inhibitoren für CYP3A4 und 2D6 darstellen, den Metabolismus von Donepezil hemmen. Daher könnten diese und andere CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. Itraconazol und Erythromycin, sowie CYP2D6-Inhibitoren, wie z.B. Fluoxetin, den Metabolismus von Donepezil hemmen. In einer Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte Ketoconazol die mittleren Donepezil-Konzentrationen um etwa 30 %. Enzyminduktoren, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol könnten die Plasmaspiegel von Donepezil erniedrigen. Da das Ausmaß der Hemmung oder Induktion unbekannt ist, sollten solche Arzneimittelkombinationen nur mit Vorsicht angewendet werden. Donepezilhydrochlorid verfügt über das Potential, die Wirkung anderer Arzneimittel mit anticholinergem Aktivität zu beeinflussen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer synergistischen Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln wie Succinylcholin, anderen Arzneimitteln mit neuro-muskulärer Blockwirkung oder cholinergen Agonisten sowie Beta-Blockern, 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 ausreichenden Daten über die Anwendung von Donepezil bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben keinen teratogenen Effekt gezeigt, jedoch eine peri- und postnatale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit). Das potenzielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.

Donepezil Bluefish sollte, wenn nicht unbedingt notwendig, nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit

Donepezil geht in die Milch von Ratten über.

Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid beim Menschen in die Muttermilch übergeht, und es gibt keine Studien an stillenden Frauen. Daher sollten Frauen, die Donepezil einnehmen, nicht stillen.

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

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

Eine Demenz kann zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, führen. Zudem kann Donepezil Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe verursachen, vor allem zu Beginn der Therapie oder bei Dosiserhöhung. Der behandelnde Arzt sollte routinemäßig überprüfen, ob mit Donepezil behandelte Alzheimer-Patienten noch fähig sind, am Straßenverkehr teilzunehmen oder komplizierte Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen, die häufiger als in Einzelfällen berichtet wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit gelistet. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

Systemorgan- klassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Gewöhnliche Erkältung				
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Anorexie				
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen** Agitiertheit** aggressives Verhalten** abnorme Träume und Albträume**				Gesteigerte Libido, Hypersexualität
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope* Schwindel Schlaflosigkeit	Krampfanfälle*	Extra- pyramidale Symptome	Malignes neuro- leptisches Syndrom	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
Herz- erkrankungen			Bradykardie	Sinuatritaler Block Atrio- ventrikulärer Block		Polymorphe ventrikuläre Tachykardie, einschließlich Torsade de Pointes; verlängertes QT- Intervall im

						Elektro- kardiogramm
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Diarrhoe Übelkeit	Erbrechen Magen-Darm- Beschwerden	Gastrointestinale Hämorrhagie Gastrische und duodenale Ulzerationen Verstärkter Speichelfluss			
Leber- und Gallen- erkrankungen				Leberfunktions- störung einschließlich Hepatitis***		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Ausschlag Pruritus				
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Muskelkrämpfe			Rhabdo- myolyse** **	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort	Kopf- schmerzen	Müdigkeit Schmerzen				
Unter- suchungen			Geringe Erhöhung der Muskel- Kreatin-Kinase im Serum			
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Kompli- kationen		Unfälle einschließlich Stürzen				

*Bei der Untersuchung von Patienten mit Synkopen oder Krampfanfällen sollte die Möglichkeit eines Herzblocks oder einer verlängerten Sinuspause berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Halluzinationen, abnorme Träume, Albträume, Agitiertheit und aggressives Verhalten waren nach Dosisreduzierung oder Absetzen der Behandlung reversibel.

***In Fällen nicht erklärbarer Leberfunktionsstörung sollte ein Absetzen von Donepezil Bluefish 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 letale Dosis von Donepezilhydrochlorid nach Verabreichung einer einzelnen oralen Dosis an Mäusen und Ratten lag bei 45 bzw. 32 mg/kg oder etwa dem 225- bzw. 160-fachen der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis von 10 mg pro Tag. An Tieren wurden dosisbezogene Anzeichen einer cholinergen Stimulation beobachtet und dazu gehörten Herabsetzung der Spontanbewegungen, Bauchlage, schwankender Gang, Tränenfluss, klonische Konvulsionen, Atemdepression, Speichelfluss, Pupillenverengung, Faszikulationen und erniedrigte Oberflächentemperatur des Körpers.

Eine Überdosierung von Cholinesterase-Hemmern kann zu einer cholinergen Krise führen, 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 bei jeder Überdosierung sollten allgemein unterstützende Maßnahmen angewendet werden. Tertiäre Anticholinergika, wie z. B. Atropin, können als Antidot bei einer Überdosis von Donepezil eingesetzt werden. Es wird empfohlen intravenöses Atropinsulfat bis zum Wirkungseintritt aufzutitrieren: nach einer Initialdosis von 1,0 bis 2,0 mg i. v. werden weitere Dosen in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen verabreicht. Bei anderen Cholinomimetika wurden atypische Reaktionen des Blutdrucks und der Herzfrequenz beobachtet, wenn diese gleichzeitig mit quaternären Anticholinergika, wie z. B. Glycopyrrolat, angewendet wurden. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid und/oder dessen 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 der Acetylcholinesterase, der im Gehirn überwiegenden Cholinesterase. Donepezilhydrochlorid ist als Hemmer dieses Enzyms *in-vitro* 1000-mal stärker wirksam, als bei der Hemmung der Butyrylcholinesterase, eines Enzyms, das in erster Linie außerhalb des zentralen Nervensystems vorkommt.

Alzheimer-Demenz

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, die an klinischen Studien teilnahmen, führte die Gabe einer einmal täglichen Dosis von 5 mg bzw. 10 mg Donepezil im Steady-State zu einer Hemmung der

Acetylcholinesterase-Aktivität (gemessen in Erythrozytenmembranen) um 63,6 % bzw. 77,3 % bei Messung nach Verabreichung der Tagesdosis. Es konnte gezeigt werden, dass die durch Donepezilhydrochlorid bewirkte Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) in den roten Blutzellen mit den Veränderungen in der ADAS-Cog, einer empfindlichen Skala zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit, übereinstimmt. Welches Potential Donepezilhydrochlorid für die Veränderung des Verlaufs der zugrunde liegenden Neuropathie aufweist, ist nicht untersucht worden. Daher kann nicht davon ausgegangen werden, dass Donepezil Bluefish das Fortschreiten der Erkrankung beeinflusst.

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

Die Analyse der 6-monatigen Studien erfolgte unter Einsatz einer Kombination von drei Wirksamkeitskriterien des Arzneimittels: ADAS-Cog (ein Maß für die kognitive Leistung), der Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (CIBIC) (ein Maß für die Gesamtfunktion) und der Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (eine Skala für die Fähigkeiten, in der Gesellschaft, zu Hause, bei Hobbys und mit der persönlichen Pflege zurechtzukommen).

Patienten, die die unten gelisteten Kriterien erfüllten, wurden als Responder eingestuft.

Response = Verbesserung in der 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

% der Patienten mit Therapieansprechen		
	Intent-to-Treat-Analyse	Auswertbare Patienten
	n = 365	n = 352
Placebo-Gruppe	10%	10%
Donepezilhydrochlorid Tabletten 5 mg Gruppe	18%*	18%*
Donepezilhydrochlorid Tabletten 10 mg Gruppe	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Maximale Plasmaspiegel werden etwa 3 bis 4 Stunden nach oraler Anwendung erreicht. Die Plasmakonzentrationen und die Fläche unter der Kurve steigen proportional zur verabreichten Dosis an. Die Eliminationshalbwertszeit liegt etwa bei 70 Stunden, daher führt die einmal tägliche Verabreichung über mehrere Tage allmählich zum Steady State. Der Steady State wird ungefähr innerhalb von 3 Wochen nach Beginn der Therapie erreicht. Wenn der Steady State einmal erreicht ist, zeigen die Donepezilhydrochlorid-Plasmakonzentrationen und die damit verbundene pharmakodynamische Aktivität nur geringe Tagesschwankungen. Die Resorption von Donepezilhydrochlorid wurde durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung:

Donepezilhydrochlorid wird zu etwa 95 % an Plasmaproteine gebunden. Die Plasma-Protein-Bindung des aktiven Metaboliten 6-O-Desmethyldonepezil ist nicht bekannt. Die Verteilung von

Donepezilhydrochlorid in den verschiedenen Geweben des Körpers ist noch nicht abschließen untersucht. Jedoch wurden in einer an gesunden männlichen Probanden vorgenommenen Studie innerhalb von 240 Stunden nach Verabreichung einer Einmaldosis von 5 mg ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid etwa 28 % der markierten Substanz nicht wiedergefunden. Dies legt den Schluss nahe, dass Donepezilhydrochlorid und/oder dessen Metaboliten möglicherweise für mehr als 10 Tage im Körper verbleiben.

Biotransformation/Elimination:

Donepezilhydrochlorid wird sowohl in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden, als auch durch das Cytochrom P₄₅₀-System zu zahlreichen Metaboliten abgebaut, von denen noch nicht alle identifiziert wurden. Nach Gabe einer einmaligen Dosis von 5 mg ¹⁴C- markiertem Donepezilhydrochlorid lag die Radioaktivität im Plasma, ausgedrückt als prozentualer Anteil der verabreichten Dosis, hauptsächlich in Form von unverändertem Donepezilhydrochlorid (30 %), 6-O-Desmethyldonepezil (11 % - einziger Metabolit, der eine dem Donepezilhydrochlorid ähnliche Aktivität zeigt), Donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-Desmethyldonepezil (7 %) und dem Glucuronidkonjugat 5-O-Desmethyldonepezil (3 %). Etwa 57 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität wurden in den Urin (17 % als unverändertes Donepezil) und 14,5 % mit dem Stuhl ausgeschieden; Biotransformation und Ausscheidung in den Urin scheinen also die Haupteliminationsrouten zu sein. Es gibt keine Hinweise für die Annahme, dass Donepezilhydrochlorid und/oder irgendeiner seiner Metaboliten einen enterohepatischen Kreislauf durchläuft.

Die Plasmakonzentration von Donepezil nimmt mit einer Halbwertszeit von etwa 70 Stunden ab.

Geschlecht, ethnische Herkunft und Raucheranamnese haben keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Donepezilhydrochlorid. Die Pharmakokinetik von Donepezil wurde bislang nicht bei älteren gesunden Menschen oder bei Alzheimer-Patienten oder bei Patienten mit vaskulärer Demenz untersucht. Jedoch stimmen die mittleren Plasmaspiegel der Patienten weitgehend mit denen von jungen gesunden Freiwilligen überein.

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Funktionsstörung der Leber wiesen im Steady State höhere Konzentrationen von Donepezil auf: 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 pharmakologisch erwünschten Wirkungen im Sinne einer cholinergen Stimulierung aufweist (siehe Abschnitt 4.9). Donepezil ist in Mutationstests mit Bakterien- und Säugetierzellen nicht mutagen. Gewisse klastogene Wirkungen wurden *in vitro* bei Konzentrationen beobachtet werden, die deutliche toxische Wirkungen auf die Zellen hatten und um mehr als 3.000-mal über den Steady-State-Plasmakonzentrationen lagen. Im Mäuse-Mikronukleus-Modell *in vivo* wurden keine klastogenen oder andere gentoxischen 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 eine leichte Auswirkung 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:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Mikrokristalline Cellulose
Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert)
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

5 mg

Hypromellose (E 464)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Talkum (E 553b)

10 mg

Hypromellose (E 464)
Macrogol 400
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid (E 172)

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

Blisterpackungen (PVC/Aluminium) und HDPE-Flasche mit Polypropylenverschluss und Versiegelung.

Packungsgrößen:

HDPE-Flasche: 100 Filmtabletten

Blisterpackungen:

5 mg: 7, 28, 56, 98, 119, 120 Filmtabletten

10 mg: 28, 56, 98, 119, 120 Filmtabletten

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 für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bluefish Pharmaceuticals AB
Gävlegatan 22
113 30 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Donepezil Bluefish 5 mg Filmtabletten: Z.Nr.: 1-30618
Donepezil Bluefish 10 mg Filmtabletten: Z.Nr.: 1-30619

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. August 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Oktober 2015

10. STAND DER INFORMATION

01.2023

VERSCHREIBUNGSPFLICH/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.