

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Donepezil +pharma 5 mg Filmtabletten
Donepezil +pharma 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette Donepezil +pharma 5 mg enthält 5,22 mg Donepezilhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 5 mg Donepezilhydrochlorid, entsprechend 4,56 mg Donepezil.

Jede Filmtablette Donepezil +pharma 10 mg enthält 10,44 mg Donepezilhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 10 mg Donepezilhydrochlorid, entsprechend 9,12 mg Donepezil.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette Donepezil +pharma 5 mg enthält 95,7 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Jede Filmtablette Donepezil +pharma 10 mg enthält 191,4 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Donepezil +pharma 5 mg sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten, mit glatten Oberflächen auf beiden Seiten.

Donepezil +pharma 10 mg sind hellgelbe, runde Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und einer konvexen anderen Seite. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Donepezilhydrochlorid ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz vom Alzheimer-Typ.

Donepezil +pharma wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

Die Behandlung wird mit 5 mg täglich (Einzeltagesdosis) begonnen. Die Dosis von 5 mg täglich ist mindestens einen Monat lang einzunehmen, da erst nach einem Monat das klinische Ansprechen auf die Behandlung beurteilt werden kann und erst dann die Steady-state – Konzentration von Donepezilhydrochlorid erreicht wird. Nach der klinischen Beurteilung der einmonatigen Therapie mit täglich 5 mg Donepezilhydrochlorid kann die Dosis auf 10 mg gesteigert werden (Einzeltagesdosis). Die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 10 mg. Tägliche Dosen über 10 mg sind in den klinischen Studien nicht untersucht worden.

Für Dosierungen, die mit dieser Tablettenstärke nicht durchführbar sind, ist das Arzneimittel auch in anderen Stärken erhältlich.

Die Behandlung ist von einem Arzt mit Erfahrung auf dem Gebiet der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Demenz einzuleiten und zu überwachen. Die Diagnose hat nach anerkannten Richtlinien (z.B. DSM IV, ICD 10) zu erfolgen. Eine Behandlung mit Donepezilhydrochlorid darf nur dann erfolgen, wenn eine Betreuungsperson verfügbar ist, welche die regelmäßige Einnahme des Arzneimittels durch den Patienten überwacht. Die Behandlung mit der Erhaltungsdosis kann solange fortgesetzt werden, wie ein therapeutischer Nutzen für den Patienten besteht. Deshalb ist der klinische Nutzen von Donepezilhydrochlorid regelmäßig neu zu bewerten. Ein Absetzen der Behandlung ist dann in Erwägung zu ziehen, wenn keine therapeutische Wirkung mehr erkennbar ist. Ein individuelles Ansprechen auf Donepezilhydrochlorid ist nicht vorhersehbar.

Nach Absetzen der Therapie wurde ein graduelles Abklingen der positiven Wirkungen von Donepezilhydrochlorid beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Verabreichung von Donepezilhydrochlorid an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Anwendung bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung

Ein ähnliches Dosierungsschema kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen angewendet werden, da die Clearance von Donepezilhydrochlorid von einer solchen Störung nicht beeinflusst wird.

Aufgrund einer möglichen erhöhten Belastung bei leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) hat eine Dosissteigerung nach individueller Verträglichkeit zu erfolgen. Zur Anwendung bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Donepezil +pharma ist abends, unmittelbar vor dem Schlafengehen, einzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Anwendung von Donepezilhydrochlorid bei Patienten mit einer schweren Alzheimer-Demenz, anderen Formen der Demenz oder anderen Formen von Gedächtnisstörung (z.B. altersbedingte Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit) liegen keine Untersuchungen vor.

Narkose

Da es sich bei Donepezilhydrochlorid 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 Wirkung können Cholinesterasehemmer eine vagotone Wirkung auf die Herzfrequenz ausüben (z.B. Bradykardie). Das mögliche Auftreten dieser Wirkung kann insbesondere bei Patienten mit „Sick-Sinus-Syndrom“ oder anderen Störungen des supraventrikulären Reizleitungssystems des Herzens, wie sinoatrialem oder atrioventrikulärem Block, von Bedeutung sein.

Über Synkopen und Krampfanfälle wurde berichtet. Bei der Untersuchung dieser Patienten ist die Möglichkeit eines Herzblocks oder langer Sinuspausen 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 erhöhtem Ulkusrisiko, z.B. Patienten mit Ulkuskrankheit in der Anamnese oder solche mit gleichzeitiger Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs), haben auf entsprechende Symptome überwacht zu werden. In den klinischen Prüfungen mit Donepezilhydrochlorid ergab sich jedoch im Vergleich zu Placebo keine erhöhte Inzidenz von Ulkuskrankheit oder gastrointestinalen Blutungen.

Urogenitaltrakt

Cholinergika können Blasenobstruktionen verursachen; in den klinischen Prüfungen mit Donepezilhydrochlorid 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, ist die Behandlung abzusetzen.

Lungenkrankheiten

Aufgrund ihrer cholinergen Wirkung sind Cholinesterasehemmer nur mit Vorsicht an Patienten mit Asthma oder obstruktiven Lungenerkrankungen in der Anamnese zu verschreiben.

Die gleichzeitige Verabreichung von Donepezilhydrochlorid mit anderen Acetylcholinesterasehemmern, Agonisten oder Antagonisten des cholinergen Systems sind zu vermeiden.

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 Placebo. 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 Placebo. 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 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

Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten bewirken beim Menschen keine Hemmung des Metabolismus von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin. Der Metabolismus von Donepezilhydrochlorid 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, sind solche Kombinationen nur mit entsprechender Vorsicht einzusetzen. 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.

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 zur Anwendung von Donepezilhydrochlorid bei Schwangeren vor.

In Tierstudien konnte keine teratogene Wirkung nachgewiesen werden. Allerdings wurde eine peri- und postnatale Toxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Ein potentielles Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Donepezilhydrochlorid darf während der Schwangerschaft nur wenn unbedingt erforderlich angewendet werden.

Stillzeit

Donepezilhydrochlorid geht bei Ratten in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht, es wurden keine Studien mit stillenden Frauen durchgeführt. Deshalb haben Frauen unter Behandlung mit Donepezilhydrochlorid nicht zu stillen.

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

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

Demenz kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Außerdem kann Donepezilhydrochlorid insbesondere zu Beginn der Therapie oder bei Dosiserhöhung zu Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfen führen. Der behandelnde Arzt hat routinemäßig zu beurteilen, ob Patienten, die Donepezilhydrochlorid einnehmen, weiterhin die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von komplexen Maschinen besitzen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen, die öfter als nur vereinzelt beobachtet wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt.

Häufigkeiten werden definiert als:

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)

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Gewöhnliche Erkältungen				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie				
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen** Agitation** Aggressives Verhalten** Abnormale				gesteigerte Libido, Hypersexualität

		Träume und Alpträume**				
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope* Schwindel Schlaflosigkeit	Krampf anfälle*	Extrapyramidale Symptome	MNS (Malignes neuroleptisches 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	Durchfall Übelkeit	Erbrechen Abdominelle Störungen	Gastrointestinale Hämorrhagie, Gastrische- und duodenale Ulzerationen, verstärkter Speichelfluss			
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörung einschl. Hepatitis** *		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rash Pruritis				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe			Rhabdomyolyse****	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Kopfschmerzen	Müdigkeit Schmerzen				
Untersuchungen			gering erhöhte Serumkonzentration der muskulären Kreatinkinase			
Verletzung, Vergiftung und		Unfälle einschließlich				

durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Stürzen				
---	--	---------	--	--	--	--

- * Bei der Untersuchung von Patienten auf Synkope und epileptische Anfälle ist die Möglichkeit eines Herzblocks oder langer Sinuspausen in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).
- ** Berichtete Halluzinationen, abnormale Träume und Alpträume, Agitation und aggressives Verhalten besserten sich bei Verringerung der Dosis oder Absetzen der Behandlung.
- *** In Fällen von Leberfunktionsstörungen ungeklärter Genese ist ein Absetzen der Behandlung mit Donepezilhydrochlorid in Erwägung zu ziehen.
- **** 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 mittlere Letaldosis bei einmaliger Verabreichung von Donepezilhydrochlorid liegt bei Mäusen bzw. Ratten bei 45 mg/kg bzw. 32 mg/kg, was ungefähr dem 225fachen bzw. 160fachen der maximal empfohlenen Tagesdosis von 10 mg beim Menschen entspricht. Bei den Tieren waren die Zeichen von cholinergem Stimulierung dosisabhängig und es wurden reduzierte Spontanbewegungen, auf dem Bauch liegende Position, schwankender Gang, Tränenfluss, klonische Krämpfe, abgeschwächte Atmung, Speichelfluss, Miosis, Faszikulation und eine herabgesetzte Temperatur der Körperoberfläche beobachtet.

Eine Überdosierung mit Cholinesterasehemmern kann eine cholinerge Krise auslösen, die sich durch schwere Übelkeit, Erbrechen, Speichelfluss, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, abgeschwächte Atmung, Kollaps und Krämpfe manifestiert. Eine zunehmende Muskelschwäche ist möglich und kann bei Beteiligung der Atemmuskulatur zum Tod führen.

Wie bei allen Fällen von Überdosierung sind allgemeinunterstützende Maßnahmen einzuleiten. Tertiäre Anticholinergika wie Atropin können als Antidot bei einer Überdosierung von Donepezilhydrochlorid eingesetzt werden. Es wird empfohlen, die intravenöse Verabreichung von Atropinsulfat bis zur wirksamen Dosis zu titrieren. Die Anfangsdosis beträgt 1,0 bis 2,0 mg i.v., die nachfolgenden Dosen haben auf Basis des klinischen Ansprechens festgelegt zu werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von anderen Cholinomimetika mit quaternären Anticholinergika wie Glykopyrrolat wurden atypische Reaktionen des Blutdruckes und der Herzfrequenz beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten durch Dialyse (Hämodialyse, peritoneale Dialyse oder Hämofiltration) entfernt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, Antidementiva; Cholinesterasehemmer,

ATC-Code: N06DA02

Wirkmechanismus

Donepezilhydrochlorid ist ein spezifischer und reversibler Inhibitor der Acetylcholinesterase, der im Gehirn überwiegenden Cholinesterase. Donepezilhydrochlorid ist als Hemmer dieses Enzyms *in vitro* über 1000-mal stärker wirksam als bei der Hemmung des Enzyms Butyrylcholinesterase, welches in erster Linie außerhalb des Zentralnervensystems vorkommt.

Demenz vom Alzheimer Typ

Bei Alzheimer-Patienten führte die Verabreichung einer einzelnen Tagesdosis von 5 mg oder 10 mg Donepezilhydrochlorid in klinischen Studien zu einer „Steady-State“-Hemmung der Aktivität der Acetylcholinesterase (gemessen in Erythrozytenmembranen) von 63,6 % bzw. 77,3 % (Messung nach Dosisverabreichung). Die durch Donepezilhydrochlorid hervorgerufene Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) in den Erythrozyten korreliert eng mit den Veränderungen in der ADAS-cog, einer empfindlichen Skala, die ausgewählte kognitive Leistungen untersucht. Die Möglichkeit einer Änderung des Verlaufs der zugrundeliegenden neuropathologischen Vorgänge durch Donepezilhydrochlorid wurde nicht untersucht. Somit kann nicht davon ausgegangen werden, dass Donepezilhydrochlorid das Fortschreiten der Erkrankung beeinflusst.

Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Donepezilhydrochlorid wurde im Rahmen von vier plazebokontrollierten Studien (2 sechsmonatige und 2 einjährige Studien) untersucht.

Im Rahmen der sechsmonatigen klinischen Studie fand am Ende der Behandlung mit Donepezilhydrochlorid eine Auswertung statt, in der eine Kombination von drei Wirksamkeitskriterien herangezogen wurde: ADAS-Cog (ein Maßstab für die kognitive Leistung), CIBIC-plus (Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input - ein Maßstab der Globalfunktion) und ADL (Activities of Daily Living Subscale der Clinical Dementia Rating Scale - ein Maßstab für die Fähigkeit, in der Gesellschaft, zu Hause, bei Hobbys und persönlicher Pflege zurechtzukommen).

Patienten, die die nachstehenden Kriterien erfüllten, galten hinsichtlich der Behandlung als Responder.

Response = Besserung in der ADAS-Cog um mind. 4 Punkte
 Keine Verschlechterung des CIBIC+
 Keine Verschlechterung der täglichen Lebensaktivitäten anhand der Subskala der Clinical Dementia Rating Scale

	% Response	
	“Intent to Treat“-Population n = 365	Evaluable Population n = 352
Plazebo-Gruppe	10 %	10 %
Gruppe mit Donepezilhydrochlorid 5 mg Tabletten	18 %*	18 %*
Gruppe mit Donepezilhydrochlorid 10 mg Tabletten	21 %*	22 %**

* p < 0,05

** p < 0,01

Donepezilhydrochlorid bewirkte einen dosisabhängigen statistisch signifikanten Anstieg des Anteils an Patienten, die als Responder bewertet wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die maximale Plasmakonzentration wird ungefähr 3 bis 4 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht. Die Plasmakonzentration und die AUC steigen proportional zur verabreichten Dosis. Die terminale Halbwertszeit liegt bei ungefähr 70 Stunden, sodass die Verabreichung mehrerer Einzeltagesdosen allmählich zum Erreichen der „Steady-state“-Plasmakonzentration führt. Diese wird annähernd innerhalb von 3 Wochen nach Beginn der Therapie erreicht. Nach Erreichen des „Steady-state“ schwanken die Donepezilhydrochlorid-Plasmakonzentration und die damit verbundene pharmakodynamische Aktivität im Tagesverlauf nur gering. Die Resorption von Donepezilhydrochlorid ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Verteilung

Donepezilhydrochlorid wird zu etwa 95 % an menschliche 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 Massenbilanz-Studie mit gesunden männlichen Freiwilligen blieben jedoch 240 Stunden nach einer einmaligen Dosis von 5 mg ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid ungefähr 28 % der Radioaktivität unauffindbar. Dies legt die Vermutung nahe, dass Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten länger als 10 Tage im Körper verbleiben können.

Biotransformation/Elimination

Donepezilhydrochlorid wird sowohl unverändert mit dem Urin ausgeschieden wie auch durch das Cytochrom P450-System zu einer Reihe von Abbauprodukten metabolisiert, von denen nicht alle identifiziert wurden. Nach einmaliger Verabreichung von 5 mg ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid wurden 30 % der verabreichten radioaktiv markierten Dosis als unverändertes Donepezilhydrochlorid, 11 % als 6-O-Desmethyldonepezil (dem einzigen Metaboliten, welcher ähnliche Wirkung wie Donepezilhydrochlorid zeigt), 9 % als Donepezil-cis-N-Oxid, 7 % als 5-O-Desmethyldonepezil und 3 % als Glukuronidkonjugat von 5-O-Desmethyldonepezil im Plasma wiedergefunden. Ungefähr 57 % der insgesamt verabreichten radioaktiv markierten Dosis wurden im Urin (17 % als unverändertes Donepezilhydrochlorid) und 14,5 % im Stuhl ausgeschieden. Dies lässt vermuten, dass Biotransformation und Ausscheidung mit dem Urin die wichtigsten Eliminationswege sind. Es gibt keine Anhaltspunkte für einen enterohepatischen Kreislauf von Donepezilhydrochlorid und/oder einem seiner Metaboliten.

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

Geschlecht, Rasse und Rauchen in der Anamnese haben keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Plasmakonzentration von Donepezilhydrochlorid. Die Pharmakokinetik von Donepezilhydrochlorid wurde weder bei älteren gesunden Personen noch bei Alzheimer-Patienten oder Patienten mit vaskulärer Demenz formell untersucht. Allerdings waren die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von Patienten mit jenen von jungen gesunden Versuchspersonen vergleichbar.

Die „Steady-state“-Konzentrationen von Donepezilhydrochlorid waren bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung erhöht, und zwar die Durchschnittswerte von AUC um 48 % und C_{max} um 39 % (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ausgedehnte Untersuchungen an Versuchstieren haben gezeigt, dass diese Verbindung im Wesentlichen keine anderen Wirkungen als die im Einklang mit dem Wirkmechanismus der cholinergen Stimulation beabsichtigten pharmakologischen Effekte hervorruft (siehe Abschnitt 4.9).

Donepezilhydrochlorid wirkt nicht mutagen in Bakterien- und Säuger-Zellmutationstests. Klastogene Effekte konnten vereinzelt *in vitro* bei Konzentrationen, die offenkundig zelltoxisch wirken und mehr als 3000-mal höher lagen als die Plasma-Konzentrationen im Steady-state, beobachtet werden. Im Mäuse-Mikronukleus-Modell *in vivo* wurden keine klastogenen oder andere gentoxische Effekte beobachtet. In Langzeit-Karzinogenitätsstudien konnte bei Ratten und Mäusen kein onkogenes Potential nachgewiesen werden.

Donepezilhydrochlorid hatte keine Wirkung auf die Fertilität von Ratten und zeigte bei Ratten und Kaninchen keine teratogene Wirkung. Allerdings war bei Verabreichung einer 50fachen Humandosis an schwangere Ratten eine leichte Erhöhung der Totgeburten und eine Verringerung der Überlebensrate von Jungtieren zu beobachten (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Magnesiumstearat (E 572)

Tablettenüberzug

Hypromellose (E 464)
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)

Donepezil +pharma 10 mg Filmtabletten:
Eisenoxid gelb (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

Faltkarton mit Blisterpackung (PVC/Aluminium) zu 7, 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 oder 120 Tabletten und Klinikblisterpackung (Einzeldosisblisterpackung) (PVC/Aluminium) zu 50 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

+pharma arzneimittel gmbh
A-8054 Graz
E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:

Donepezil +pharma 5 mg Filmtabletten: 138157

Donepezil +pharma 10 mg Filmtabletten: 138158

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.02.2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13.06.2022

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.