

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Donepezil AL 5 mg Filmtabletten
Donepezil AL 10 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Donepezil AL 5 mg

1 Filmtablette enthält 5 mg Donepezilhydrochlorid, entsprechend 4,56 mg Donepezil.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 Filmtablette enthält 88,10 mg Lactose.

Donepezil AL 10 mg

1 Filmtablette enthält 10 mg Donepezilhydrochlorid, entsprechend 9,12 mg Donepezil.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 Filmtablette enthält 176,20 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Donepezil AL 5 mg

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Filmtablette.
Durchmesser: 7,1 mm

Donepezil AL 10 mg

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette.
Durchmesser: 9,1 mm

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene/ältere Menschen

Die Behandlung wird mit 5 mg/Tag (Einmaldosis pro Tag) begonnen. Die tägliche 5 mg-Dosis sollte für mindestens einen Monat aufrechterhalten werden, um eine Beurteilung des frühesten klinischen Ansprechens auf die Behandlung sowie das Erreichen von *Steady-State*-Konzentrationen von Donepezilhydrochlorid zu ermöglichen. Nach einer einmonatigen klinischen Beurteilung der Behandlung mit 5 mg/Tag kann die Dosis auf 10 mg/Tag (Einmaldosis pro Tag) erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis pro Tag beträgt 10 mg. Dosen, die 10 mg/Tag überschreiten, wurden in klinischen Studien nicht untersucht.

Donepezil AL 10 mg

Für Dosierungen, die mit Donepezil AL 10 mg nicht realisierbar bzw. nicht praktikabel sind, steht die andere Wirkstärke dieses Arzneimittels zur Verfügung.

Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Therapie der Alzheimer-Demenz erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Diagnose sollte gemäß anerkannter Leitlinien (z.B. DSM IV, ICD 10) gestellt werden. Die Therapie mit Donepezilhydrochlorid sollte nur begonnen werden, wenn der Patient eine Bezugsperson hat, die die regelmäßige Arzneimittelleinnahme überwacht. Die Erhaltungstherapie kann fortge-

führt werden, solange der Patient einen therapeutischen Nutzen davon hat. Der klinische Nutzen von Donepezilhydrochlorid sollte daher regelmäßig beurteilt werden. Ein Abbruch der Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ein therapeutischer Effekt nicht länger nachweisbar ist. Das individuelle Ansprechen auf Donepezilhydrochlorid kann nicht vorausgesagt werden.

Nach Absetzen der Behandlung wird ein langsames Abklingen der günstigen Wirkungen von Donepezilhydrochlorid beobachtet.

Funktionsstörungen von Nieren und Leber

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

Aufgrund der Möglichkeit erhöhter Wirkstoffspiegel bei leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2) sollte eine Dosissteigerung entsprechend der individuellen Verträglichkeit erfolgen. Für Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Donepezil AL sollte am Abend kurz vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Bei Schlafstörungen einschließlich abnormer Träume, Alpträume oder Schlaflosigkeit (siehe Abschnitt 4.8) kann die morgendliche Einnahme von Donepezil AL 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

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

Anästhesie

Da es sich bei Donepezil AL um einen Cholinesterasehemmer handelt, wird es wahrscheinlich während einer Anästhesie die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ verstärken.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungsweise können Cholinesterasehemmer vagotone Wirkungen auf die Herzfrequenz ausüben (z.B. Bradykardie). Die Möglichkeit dieser Wirkungen kann insbesondere bei Patienten mit „Sick-Sinus-Syndrom“ oder anderen supraventrikulären Erregungsleitungsstörungen des Herzens wie sinoatrialer oder atrioventrikulärer Block von Bedeutung sein.

Es liegen Berichte über Synkopen und Krampfanfälle vor. Bei der Untersuchung

entsprechender Patienten sollte die Möglichkeit eines Herzblocks oder verlängerter Sinuspausen in Betracht gezogen werden.

Nach Markteinführung wurden Fälle von QTc-Intervallverlängerung und Torsade de Pointes berichtet (siehe Abschnitt 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 kompensierter Herzinsuffizienz, kürzlich aufgetretener Herzinfarkt, Bradyarrhythmien) oder Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypomagnesiämie). Eine klinische Überwachung (EKG) kann erforderlich sein.

Gastrointestinale Erkrankungen

Patienten mit einem erhöhten Risiko für Magen- und Darmulzera, z.B. Patienten mit Ulzera in der Anamnese oder Patienten, die gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelt werden, sollten auf entsprechende Symptome überwacht werden. Mit Donepezilhydrochlorid durchgeführte klinische Studien zeigten jedoch im Vergleich mit Placebo keine erhöhte Inzidenz peptischer Ulzera oder gastrointestinaler Blutungen.

Urogenitalsystem

Obwohl entsprechende Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Donepezilhydrochlorid nicht beobachtet wurden, können Cholinomimetika Blasenentleerungsstörungen verursachen.

Neurologische Störungen

Krampfanfälle: Es wird angenommen, dass Cholinomimetika ein gewisses Potential für die Auslösung von generalisierten Krampfanfällen besitzen. Die Anfallsaktivität kann jedoch auch eine Manifestation der Alzheimer-Krankheit sein.

Cholinomimetika können extrapyramidale Symptome verstärken oder auslösen.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

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

Erkrankungen der Atemwege

Aufgrund ihrer cholinomimetischen Wirkungsweise sollten Cholinesterasehemmer Patienten mit Asthma oder obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nur mit Vorsicht verschrieben werden.

Donepezil AL 5 mg Filmtabletten
Donepezil AL 10 mg Filmtabletten

ALIUD PHARMA

Anwendung mit anderen Acetylcholinesterasehemmern sowie mit Agonisten oder Antagonisten des cholinergen Systems

Die Anwendung von Donepezil AL zusammen mit anderen Acetylcholinesterasehemmern 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 drei 6-monatigen klinischen Studien wurden Patienten untersucht, die die NINDS-AIREN-Kriterien für wahrscheinliche oder mögliche vaskuläre Demenz (VaD) erfüllten. Die NINDS-AIREN-Kriterien wurden zur Ermittlung von Patienten, deren Demenz ausschließlich auf vaskuläre Ursachen zurückzuführen ist, und zum Ausschluss von Patienten mit Alzheimer-Krankheit entwickelt. In der ersten Studie betrugen die Mortalitätsraten 2/198 (1,0%) unter Donepezilhydrochlorid 5 mg, 5/206 (2,4 %) unter Donepezilhydrochlorid 10 mg und 7/199 (3,5%) unter Placebo. In der zweiten Studie lagen die Mortalitätsraten bei 4/208 (1,9%) unter Donepezilhydrochlorid 5 mg, bei 3/215 (1,4%) unter Donepezilhydrochlorid 10 mg und bei 1/193 (0,5%) unter Placebo. In der dritten Studie betrugen die Mortalitätsraten 11/648 (1,7 %) unter Donepezilhydrochlorid 5 mg und 0/326 (0 %) unter Placebo. Die zusammengefasste Mortalitätsrate der drei VaD-Studien war in der Donepezilhydrochlorid-Gruppe (1,7%) numerisch höher als in der Placebogruppe (1,1%). Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Die Mehrzahl der Todesfälle der Patienten, die entweder Donepezilhydrochlorid oder Placebo erhielten, schien auf vaskulär bedingte Ursachen zurückzuführen zu sein, was bei dieser älteren Population mit vaskulärer Grunderkrankung zu erwarten war. Eine Analyse aller schwerwiegenden nichttödlichen und tödlichen vaskulären Ereignisse zeigte keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens zwischen der Donepezilhydrochlorid-Gruppe und der Placebogruppe.

Bei gepoolter Auswertung von Studien zur Alzheimer-Krankheit (n = 4146) sowie dieser Studien mit anderen Demenz-Studien einschließlich der Studien zur vaskulären Demenz (insgesamt n = 6888) war die Mortalitätsrate in den Placebogruppen numerisch höher als in den Donepezilhydrochlorid-Gruppen.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Weder Donepezilhydrochlorid noch einer seiner Metaboliten hemmen beim Menschen den Stoffwechsel von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin. Der Stoff-

wechsel von Donepezilhydrochlorid wird durch 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 Donepezilhydrochlorid beteiligt sind. *In vitro* durchgeführte Arzneimittelwechselwirkungsstudien zeigen, dass Ketoconazol und Chinidin als Inhibitoren von CYP3A4 bzw. 2D6 den Metabolismus von Donepezilhydrochlorid hemmen. Daher könnten diese und andere CYP3A4-Inhibitoren wie Itraconazol und Erythromycin sowie CYP2D6-Inhibitoren wie Fluoxetin den Metabolismus von Donepezilhydrochlorid hemmen. In einer Studie an gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol die mittlere Konzentration von Donepezilhydrochlorid um etwa 30%. Enzyminduktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol können die Plasmaspiegel von Donepezil möglicherweise verringern. Da das Ausmaß der Hemmung oder Induktion unbekannt ist, sollten solche Arzneimittelkombinationen nur mit Vorsicht angewendet werden.

Donepezilhydrochlorid hat das Potenzial, die Wirkung anderer Arzneimittel mit anticholinergischer Aktivität zu beeinflussen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer synergistischen Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln wie Succinylcholin, anderen Arzneimitteln, die die neuromuskuläre Überleitung blockieren, oder cholinergen Agonisten oder Betablockern, die Auswirkungen 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 Donepezilhydrochlorid bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben keine teratogene Wirkung, aber eine peri- und postnatale Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Donepezilhydrochlorid sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Donepezilhydrochlorid geht in die Milch von Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid beim Menschen in die Muttermilch übergeht und es wurden keine Studien an stillenden Frauen durchgeführt. Daher sollten Frauen, die Donepezilhydrochlorid einnehmen, nicht stillen.

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

Donepezil AL hat einen 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. Außerdem kann Donepezilhydrochlorid insbesondere zu Beginn der Therapie oder bei Dosiserhöhung Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe hervorrufen. Die Fähigkeit von mit Donepezilhydrochlorid behandelten Patienten, am Straßenverkehr teilzunehmen oder komplizierte Maschinen zu bedienen, sollte regelmäßig vom behandelnden Arzt überprüft werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhö, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit. Die Nebenwirkungen, die häufiger als in Einzelfällen berichtet wurden, sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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 ($< 1/10.000$), Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Die geschätzte mediane letale Dosis von Donepezilhydrochlorid nach Verabreichung einer oralen Einmaldosis an Mäuse und Ratten liegt bei 45 bzw. 32 mg/kg oder etwa dem 225- bzw. 160-Fachen der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis von 10 mg pro Tag. Bei Tieren wurden dosisbezogene Anzeichen einer cholinergen Stimu-

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Erkältung				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit				
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen**, Erregungszustände**, aggressives Verhalten**, ungewöhnliche Träume und Alpträume**				gesteigerte Libido, Hypersexualität
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope*, Schwindel, Schlaflosigkeit	Krampfanfall*	Extrapyramidale Symptome	Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
Herzerkrankungen			Bradykardie	Sinuatraler Block, atrioventrikulärer Block		Polymorphe ventrikuläre Tachykardie, einschließlich Torsade de Pointes; verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit	Erbrechen, abdominale Beschwerden	Gastrointestinale Blutungen, Magen- und Duodenalulzera, Hypersalivation			
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen einschließlich Hepatitis***		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Juckreiz				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe			Rhabdomyolyse****	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Kopfschmerzen	Müdigkeit, Schmerzen				
Untersuchungen			Geringe Erhöhung der Muskel-Kreatinkinase im Serum			
Verletzungen und Vergiftungen		Unfälle einschließlich Stürzen				

* Bei der Untersuchung von Patienten mit Synkopen oder Krampfanfällen sollte die Möglichkeit eines Herzblocks oder verlängerter Sinuspausen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

** Halluzinationen, Erregungszustände, aggressives Verhalten, ungewöhnliche Träume und Alpträume waren nach Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung reversibel.

*** In Fällen nicht erklärbarer Leberfunktionsstörungen sollte ein Absetzen von Donepezil AL 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.

lation beobachtet. Dazu gehörten reduzierte Spontanbewegungen, Bauchlage, schwankender Gang, Tränensekretion, klonische Konvulsionen, Atemdepression, Speichelfluss, Pupillenverengung, Faszikulationen und verminderte Oberflächentemperatur des Körpers.

Eine Überdosierung von Cholinesterasehemmern kann zu einer cholinergen Krise führen, die durch starke Übelkeit, Erbrechen,

Speichelfluss, Schweißausbrüche, Bradykardie, Hypotonie, Atemdepression, Kollaps und Krampfanfälle gekennzeichnet ist. Es kann zu einer zunehmenden Muskelschwäche kommen, die bei Beteiligung der Atemmuskulatur zum Tode führen kann.

Therapie einer Überdosierung

Wie bei jeder Überdosierung sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen zur Anwendung kommen. Tertiäre Anticholinergika,

wie z.B. Atropin, können bei einer Überdosierung von Donepezil als Antidot eingesetzt werden. Es wird bis zur gewünschten Wirkung titriertes intravenöses Atropinsulfat empfohlen: eine Initialdosis von 1,0 bis 2,0 mg i.v. mit nachfolgenden Dosen auf Basis des klinischen Ansprechens. Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Cholinomimetika mit quaternären Anticholinergika wie Glykopyrrolat wurden atypische

Donepezil AL 5 mg Filmtabletten
Donepezil AL 10 mg Filmtabletten

ALIUD PHARMA

Reaktionen von Blutdruck und Herzfrequenz beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten durch Dialyse (Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Hämofiltration) entfernt werden können.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidementiva, Cholinesterasehemmer
 ATC-Code: N06DA02

Wirkmechanismus

Donepezilhydrochlorid ist ein spezifischer und reversibler Hemmer der Acetylcholinesterase, der vorherrschenden Cholinesterase im Gehirn. Donepezilhydrochlorid ist als Hemmer dieses Enzyms *in vitro* 1000-mal stärker wirksam als bei der Hemmung der Butyrylcholinesterase, eines Enzyms, das hauptsächlich außerhalb des Zentralnervensystems vorkommt.

Alzheimer-Demenz

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, die an klinischen Studien teilnahmen, führten 1-mal tägliche Gaben von 5 mg bzw. 10 mg Donepezilhydrochlorid im *Steady State* bei Messung nach Verabreichung der Dosis zu einer Hemmung der Acetylcholinesteraseaktivität (gemessen in Erythrozytenmembranen) von 63,6% bzw. 77,3%. Es wurde nachgewiesen, dass die durch Donepezilhydrochlorid bewirkte Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) in den Erythrozyten mit den Veränderungen in der ADAS-cog, einer empfindlichen Skala zur Beurteilung ausgewählter Aspekte der kognitiven Leistungsfähigkeit, korrelierte. Das Potenzial von Donepezilhydrochlorid, die neuropathologische Grunderkrankung in ihrem Verlauf zu beeinflussen, ist nicht untersucht worden. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass Donepezilhydrochlorid eine Wirkung auf das Fortschreiten der Erkrankung hat.

Die Wirksamkeit der Behandlung von Alzheimer-Demenz mit Donepezilhydrochlorid wurde in vier Placebo-kontrollierten Studien untersucht, von denen 2 Studien eine Dauer von 6 Monaten und 2 Studien eine Dauer von einem Jahr hatten. Bei einer der 6-monatigen Studien wurde am Ende der Behandlung mit Donepezilhydrochlorid eine Analyse durchgeführt, in der eine Kombination von drei Wirksamkeitskriterien angewendet wurde: die ADAS-Cog (ein Maßstab für die kognitive Leistung), der Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (ein Maßstab für die Globalfunktion) und die Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (ein Maßstab für die Fähigkeiten, in der Gesellschaft, zu Hause, bei Hobbys und persönlicher Pflege zurechtzukommen).

Patienten, die die nachfolgend aufgeführten Kriterien erfüllten, galten als Responder.

Response = Verbesserung der ADAS-Cog um mindestens 4 Punkte
 Keine Verschlechterung des CIBIC +
 Keine Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens anhand der Subskala

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

* p < 0,05

** p < 0,01

der Clinical Dementia Rating Scale

Siehe Tabelle

Donepezilhydrochlorid führte zu einer dosisabhängigen, statistisch signifikanten Zunahme des Prozentsatzes der Patienten, die als Responder eingestuft wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maximale Plasmaspiegel werden etwa 3 bis 4 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die Plasmakonzentration und die Fläche unter der Kurve steigen proportional zur Dosis an. Die terminale Dispositionshalbwertszeit beträgt etwa 70 Stunden, so dass die wiederholte tägliche Einmaldosis zu einem allmählichen Erreichen des *Steady State* führt. Ein annähernder *Steady State* wird innerhalb von 3 Wochen nach Beginn der Therapie erreicht. Ist der *Steady State* erreicht, zeigen die Plasmakonzentrationen von Donepezilhydrochlorid und die zugehörige pharmakodynamische Aktivität nur geringe Tageschwankungen.

Die Resorption von Donepezilhydrochlorid wurde durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Donepezilhydrochlorid ist beim Menschen zu etwa 95% an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten 6-O-Desmethyl-donepezil ist nicht bekannt. Die Verteilung von Donepezilhydrochlorid in die verschiedenen Körpergewebe ist nicht endgültig untersucht worden. In einer an gesunden männlichen Probanden durchgeführten Massenbilanzstudie wurden jedoch 240 Stunden nach Verabreichung einer Einmaldosis von 5 mg ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid etwa 28% der markierten Substanz nicht wiedergefunden. Dies lässt darauf schließen, dass Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten möglicherweise für mehr als 10 Tage im Körper verbleiben.

Biotransformation/Elimination

Donepezilhydrochlorid wird sowohl mit dem Urin in unveränderter Form ausgeschieden als auch durch das Cytochrom-P450-System zu mehreren Metaboliten abgebaut, von denen nicht alle identifiziert wurden. Nach Gabe einer Einmaldosis von 5 mg ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid lag die Plasmadioaktivität, ausgedrückt als Prozentsatz der verabreichten Dosis, hauptsächlich als unverändertes Donepezilhydrochlorid (30%), 6-O-Desmethyl-donepezil (11%) – einziger Metabolit, der eine dem Donepezilhydrochlorid ähnliche Aktivität entfaltet, Donepezil-*cis*-N-oxid (9%), 5-O-Desmethyl-donepezil (7%) und als Glukuronidkonjugat von 5-O-Desmethyl-donepezil (3%) vor. Etwa 57% der gesamten verabreichten Radioaktivität wurden im Urin (17% als unverändertes Donepezil) und 14,5% in den Fäzes wiedergefunden, was darauf schließen lässt, dass Biotransformation und Ausscheidung über den Urin die primären Eliminationswege darstellen. Es liegen keine Hinweise für die Annahme vor, dass Donepezilhydrochlorid und/oder einer seiner Metaboliten einem enterohepatischen Kreislauf unterliegt.

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

Geschlecht, Rasse und Raucheranamnese haben keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Plasmakonzentration von Donepezilhydrochlorid. Die Pharmakokinetik von Donepezilhydrochlorid bei älteren gesunden Menschen oder bei Patienten mit Alzheimer- oder vaskulärer Demenz wurde nicht ausdrücklich untersucht. Jedoch stimmten die mittleren Plasmaspiegel von Patienten weitgehend mit denen von jungen gesunden Probanden überein.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion waren die *Steady-State*-Konzentrationen von Donepezilhydrochlorid erhöht, die mittlere AUC um 48% und die mittlere *c*_{max} um 39% (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Umfangreiche tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass diese Substanz außer den beabsichtigten pharmakologischen Wirkungen, die mit seiner Wirkung als cholinerges Stimulans in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.9), nur wenige andere Effekte verursacht.

Donepezilhydrochlorid ist in Mutationstests mit Bakterien und Säugetierzellen nicht mutagen. Einige klastogene Effekte wurden *in vitro* bei Konzentrationen beobachtet, die eindeutig zelltoxisch waren und mehr als das 3000-Fache der *Steady-State*-Plasmakonzentrationen betragen. Im Mäuse-Mikrokernus-Modell wurden *in vivo* keine klastogenen oder andere genotoxische Effekte beobachtet. In Langzeitstudien zur Kanzerogenität gab es weder bei Ratten noch bei Mäusen Hinweise auf ein onkogenes Potential.

Donepezilhydrochlorid hatte keine Wirkung auf die Fertilität von Ratten und war bei

Ratten oder Kaninchen nicht teratogen, hatte jedoch einen geringen Einfluss auf die Raten der Totgeburten und des frühen Überlebens der Jungen, wenn es trächtigen Ratten in Dosen verabreicht wurde, die der 50-fachen Dosis beim Menschen entsprachen (siehe Abschnitt 4.6).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Talkum (E 553b)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

Tablettenüberzug:

Hypromellose (E 464)
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.) (E 463)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)

Zusätzlich für Donepezil AL 10 mg:

Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung
Originalpackung mit 28, 56 und 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

Donepezil AL 5 mg
75027.00.00

Donepezil AL 10 mg
75028.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. September 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. Januar 2015

10. Stand der Information

Oktober 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin