

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Donepezil-HCl 1 A Pharma 5 mg Filmtabletten

Donepezil-HCl 1 A Pharma 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Donepezil-HCl 1 A Pharma 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Donepezil als Donepezilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- 19 mg Lactose/Filmtablette
- 0,2 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen/Filmtablette

Donepezil-HCl 1 A Pharma 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Donepezil als Donepezilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

- 38 mg Lactose/Filmtablette
- 0,4 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen/Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Donepezil-HCl 1 A Pharma 5 mg Filmtabletten

Weiß, runde Filmtablette (Durchmesser ca. 7 mm)

Donepezil-HCl 1 A Pharma 10 mg Filmtabletten

Gelbe, runde Filmtablette (Durchmesser ca. 9 mm) mit Bruchkerbe. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Donepezil-HCl 1 A Pharma ist für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene/Ältere Patienten

Die Behandlung wird mit 5 mg/Tag (Einmaldosis pro Tag) begonnen. Die Dosierung von 5 mg/Tag sollte mindestens einen Monat unverändert beibehalten werden, um eine Beurteilung des ersten klinischen Ansprechens auf die Behandlung und die Einstellung einer Steady-State-Konzentration von Donepezilhydrochlorid zu ermöglichen. Nach einer einmonatigen klinischen Beurteilung der Behandlung unter 5 mg/Tag kann die Dosis auf 10 mg/Tag (Einmaldosis pro Tag) erhöht werden. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 10 mg. Dosen über 10 mg/Tag wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Demenz hat. Die Diagnose sollte gemäß anerkannter Richtlinien (z. B. DSM IV, ICD 10) gestellt werden. Die Therapie mit Donepezil sollte nur begonnen werden, wenn eine Bezugsperson vorhanden ist, die regelmäßig die Arzneimiteleinahme des Patienten kontrolliert. Die Erhaltungstherapie kann so lange fortgesetzt werden, wie ein therapeutischer Nutzen für den Patienten erzielt wird. Der klinische Nutzen von Donepezil sollte daher regelmäßig beurteilt werden. Wenn kein therapeutischer Nutzen mehr nachweisbar ist, sollte die Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden. Ein Ansprechen auf die Behandlung mit Donepezil kann im Einzelfall nicht vorausgesagt werden.

Nach Absetzen der Behandlung ist ein allmähliches Nachlassen der positiven Wirkungen von Donepezil zu beobachten.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann ein ähnliches Dosierungsschema angewendet werden, da die Clearance von Donepezilhydrochlorid durch diese Gegebenheit nicht beeinträchtigt wird.

Wegen der möglicherweise erhöhten Exposition bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) sollte die Dosis in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit erhöht werden. Für Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Donepezil bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Donepezil-HCl 1 A Pharma sollte abends, kurz vor dem Schlafengehen, oral eingenommen werden.

Bei Schlafstörungen einschließlich abnormer Träume, Albträume oder Schlaflosigkeit (siehe Abschnitt 4.8) kann die morgendliche Einnahme von Donepezil-HCl 1 A Pharma in Erwägung gezogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Anästhesie

Es ist damit zu rechnen, dass Donepezil als Cholinesterase-Inhibitor die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ während einer Narkose verstärkt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungsweise können Cholinesterase-Inhibitoren vagotone Wirkungen auf die Herzfrequenz (z. B. Bradykardie) ausüben. Die Möglichkeit einer derartigen Wirkung kann insbesondere bei Patienten mit Sinusknotensyndrom oder anderen supraventrikulären Erregungsleitungsstörungen des Herzens, wie z. B. sinuatrialem oder atrioventrikulärem Block von Bedeutung sein.

Es liegen Berichte über Synkopen und Krampfanfälle vor. Bei der Untersuchung dieser 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 Risiko für gastrointestinale Ulzera, z. B. Patienten mit Ulkusanamnese oder Patienten, die gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelt werden, sollten auf entsprechende Symptome überwacht werden. In den klinischen Studien mit Donepezil war allerdings kein Anstieg der Inzidenz von peptischen Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen im Vergleich zu Placebo zu beobachten.

Urogenitalsystem

Obwohl in klinischen Studien mit Donepezil nicht beobachtet, können Cholinomimetika Blasenentleerungsstörungen verursachen.

Neurologische Erkrankungen

Krampfanfälle: Es wird angenommen, dass Cholinomimetika ein gewisses Potenzial für die Auslösung von generalisierten Krampfanfällen aufweisen. Allerdings kann die Anfallsaktivität auch als Manifestation der Alzheimer-Krankheit auftreten.

Cholinomimetika können extrapyramidale Symptome verstärken oder auslösen.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS): Über MNS, einen potentiell 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 einnahmen. Weitere Symptome können eine Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome eines MNS entwickelt oder unklares, hohes Fieber hat ohne eine zusätzliche klinische Manifestation des MNS, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Erkrankungen der Atemwege

In Anbetracht ihrer cholinomimetischen Wirkungen sind Cholinesterase-Inhibitoren bei Patienten mit Asthma oder obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese mit Vorsicht anzuwenden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Donepezil mit anderen Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder Agonisten bzw. Antagonisten des cholinergen Systems sollte vermieden werden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten 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 eine wahrscheinliche oder mögliche vaskuläre Demenz (VaD) erfüllten. Die NINDS-AIREN-Kriterien dienen zur Ermittlung von Patienten, deren Demenz allein auf vaskuläre Ursachen zurückzuführen ist, und zum Ausschluss von Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Die Mortalitätsraten unter Donepezilhydrochlorid 5 mg, Donepezilhydrochlorid 10 mg und Placebo betrugen in der ersten Studie 2/198 (1,0 %), 5/206 (2,4 %) bzw. 7/199 (3,5 %) und in der zweiten Studie 4/208 (1,9 %), 3/215 (1,4 %) bzw. 1/193 (0,5 %). In der dritten Studie wurden Mortalitätsraten von 11/648 (1,7 %) unter Donepezilhydrochlorid 5 mg und 0/326 (0 %) unter Placebo registriert. Bei kombinierter Auswertung aller 3 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 meisten Todesfälle bei den Patienten unter Donepezilhydrochlorid oder Placebo waren offenbar auf verschiedene vaskuläre Ursachen zurückzuführen, die bei diesem Kollektiv älterer Patienten mit vaskulärer Grundkrankheit zu erwarten waren. Eine Analyse aller schwerwiegenden nicht-letalen und letalen vaskulär bedingten Ereignisse ergab keine Differenz zwischen der Donepezilhydrochlorid- und der Placebogruppe hinsichtlich der Häufigkeit derartiger Ereignisse.

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 Placebogruppe prozentual höher als in der Donepezilhydrochlorid-Gruppe.

Sonstige Bestandteile

Donepezil-HCl 1 A Pharma enthält Lactose und Maisstärke (Glucosequelle). 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

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)

Weder Donepezilhydrochlorid noch einer seiner Metaboliten hemmen den Abbau von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin beim Menschen. Der Abbau von Donepezilhydrochlorid wird durch die gleichzeitige Anwendung von Digoxin oder Cimetidin nicht beeinflusst. *In-vitro*-Studien ergaben, dass die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und, in geringerem Maße, 2D6 am Abbau von Donepezil beteiligt sind.

In vitro durchgeführte Arzneimittelinteraktionsstudien zeigen, dass Ketoconazol und Chinidin als Inhibitoren von CYP3A4 bzw. 2D6 den Abbau von Donepezil hemmen. Daher könnten diese und andere CYP3A4-Inhibitoren, z. B. Itraconazol und Erythromycin, sowie CYP2D6-Inhibitoren, z. B. Fluoxetin, den Abbau von Donepezil inhibieren. In einer Studie mit gesunden Probanden führte Ketoconazol zu einem Anstieg der mittleren Donepezil-Konzentration um ca. 30 %. Enzyminduktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol können die Donepezil-Spiegel senken. Da die Größenordnung einer inhibierenden oder induzierenden Wirkung unbekannt ist, ist bei Anwendung derartiger Arzneimittelkombinationen Vorsicht geboten. Donepezilhydrochlorid kann potenziell die Wirkung von Arzneimitteln mit anticholinergischer Aktivität beeinflussen. Ebenso gibt es ein Potenzial für synergistische Wirkungen bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln wie Succinylcholin, anderen Substanzen, die die neuromuskuläre Überleitung blockieren, und cholinergen Agonisten oder Betablockern mit Wirkungen auf die kardiale Erregungsleitung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Donepezil bei Schwangeren vor.

In tiereperimentellen Studien wurde keine Teratogenität, aber peri- and postnatale Toxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Donepezil-HCl 1 A Pharma soll nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Donepezil wird bei Ratten in die Milch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird, und es gibt keine Studien mit stillenden Frauen. Frauen, die mit Donepezil-HCl 1 A Pharma behandelt werden, sollten daher nicht stillen.

Fertilität

In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen jedoch keine entsprechenden Daten hinsichtlich der Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

Donepezil-HCl 1 A Pharma hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Demenz beeinträchtigt die Fahrtüchtigkeit bzw. die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Darüber hinaus kann Donepezil, insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Dosissteigerungen, Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe verursachen. Der behandelnde Arzt sollte routinemäßig überprüfen, ob Patienten, die mit Donepezil behandelt werden, noch fähig sind, ein Fahrzeug zu lenken oder komplexe Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die Nebenwirkungen, die häufiger als in einem Einzelfall auftraten, sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgelistet.

Die Häufigkeitsangaben sind folgendermaßen definiert:

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)

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	sinuatrialer Block atrioventrikulärer Block		Polymorphe ventrikuläre Tachykardie, einschließlich Torsade de Pointes; verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit	Erbrechen abdominale Beschwerden	gastrointestinale Blutung Magen- und Duodenalulzera			
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen einschließlich Hepatitis***		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag Juckreiz				
Skellett-, Muskel-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe			Rhabdomyolyse****	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Kopfschmerzen	Müdigkeit Schmerz				
Untersuchungen			geringfügiger Anstieg der Muskel-Kreatinkinase im Serum			
Verletzung und Vergiftungen		Unfälle einschließlich Stürzen				

- * Bei der Untersuchung von Patienten mit Synkope oder Krampfanfall, sollte an die Möglichkeit eines Herzblocks oder einer verlängerten Sinuspause gedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
- ** Halluzinationen, ungewöhnliche Träume und Alpträume, Erregungszustände und aggressives Verhalten verschwanden in den berichteten Fällen nach Dosisreduzierung oder Beendigung der Behandlung.
- *** In Fällen nicht erklärbarer Leberdysfunktion sollte ein Absetzen von Donepezil 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.

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen können allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Die geschätzte mittlere letale Dosis von Donepezilhydrochlorid bei einmaliger oraler Verabreichung liegt bei Mäusen und Ratten bei 45 mg/kg bzw. 32 mg/kg, was ungefähr dem 225-fachen bzw. dem 160-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag entspricht.

Symptome

Bei Tieren wurden dosisabhängige Zeichen einer cholinergen Stimulation beobachtet, darunter reduzierte Spontanbewegungen, Bauchlage, schwankender Gang, Tränenfluss, klonische Krämpfe, Atemdepression, Speichelfluss, Pupillenverengung, Faszikulation und verminderte Körperoberflächentemperatur.

Eine Überdosierung von Cholinesterasehemmern kann zu einer cholinergen Krise führen, die durch starke Übelkeit, Erbrechen, Speichelfluss, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, Atemdepression, Kollaps und Krämpfe gekennzeichnet ist. Möglicherweise kommt es zu einer zunehmenden Muskelschwäche, die bei Beteiligung der Atemmuskulatur zum Tode führen kann.

Behandlung

Wie bei jeder Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen anzuwenden. Tertiäre Anticholinergika wie z. B. Atropin können bei einer Donepezil-Überdosierung als Antidot gegeben werden. Es wird empfohlen, Atropinsulfat intravenös zu verabreichen und die Dosis so lange zu steigern, bis die erwünschte Wirkung eintritt. Nach einer intravenösen Anfangsdosis von 1,0-2,0 mg werden weitere Dosen in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen verabreicht. Bei gleichzeitiger Gabe anderer Cholinomimetika mit quaternären Anticholinergika wie z. B. Glykopyrrolat wurden atypische 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

Donepezilhydrochlorid ist ein spezifischer und reversibler Hemmstoff der Acetylcholinesterase, der wichtigsten Cholinesterase im Gehirn. Donepezilhydrochlorid hemmt dieses Enzym in vitro mehr als 1.000-mal stärker als das Enzym Butyrylcholinesterase, das hauptsächlich außerhalb des Zentralnervensystems vorkommt.

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, die an klinischen Studien teilnahmen, führte die einmal tägliche Verabreichung von 5 mg oder 10 mg Donepezilhydrochlorid im Steady-State zu einer Inhibition der Acetylcholinesterase-Aktivität (gemessen in Erythrozytenmembranen) um 63,6 % bzw. 77,3 % bei Messung nach Verabreichung der Tagesdosis. Es konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen der Donepezilhydrochlorid-induzierten Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) in den roten Blutzellen und Veränderungen des ADAS-cog-Scores besteht, einer empfindlichen Skala zur Untersuchung ausgewählter Aspekte der kognitiven Leistungsfähigkeit. Das Potenzial von Donepezilhydrochlorid für die Beeinflussung des Verlaufs der zugrunde liegenden Neuropathologie wurde nicht untersucht. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass Donepezilhydrochlorid das Fortschreiten der Krankheit beeinflusst.

Die Wirksamkeit der Behandlung der Alzheimer-Demenz mit Donepezil wurde in 4 placebokontrollierten Studien untersucht. Die Behandlungsdauer betrug in 2 dieser Studien 6 Monate und in 2 Studien 1 Jahr.

In einer der 6-monatigen klinischen Studien wurde am Ende der Donepezil-Behandlung eine Analyse durchgeführt, in der eine Kombination von 3 Wirksamkeitskriterien eingesetzt wurde: der ADAS-Cog (ein Maß für die kognitive Leistung), der Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (ein Maß für die Gesamtfunktion) und der Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (ein Maß für die Fähigkeiten, in der Gesellschaft, zu Hause, bei Hobbys und persönlicher Pflege zurechtzukommen).

Patienten, die die nachstehend aufgeführten Kriterien erfüllten, wurden als Responder eingestuft.

Response =

- Verbesserung des 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

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

* p < 0,05

** p < 0,01

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme werden die maximalen Plasmaspiegel innerhalb von ca. 3-4 Stunden erreicht. Plasmakonzentration und Fläche unter der Kurve steigen proportional zur verabreichten Dosis an. Die terminale Halbwertszeit beträgt ungefähr 70 Stunden; bei wiederholter einmal täglicher Verabreichung nähert sich somit die Konzentration allmählich der Steady-State-Konzentration an, bis diese ungefähr 3 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht wird. Danach sind nur geringe zirkadiane Schwankungen der Plasmakonzentration von Donepezilhydrochlorid und der damit verbundenen pharmakodynamischen Aktivität zu beobachten.

Die Resorption von Donepezilhydrochlorid ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Verteilung

Donepezilhydrochlorid wird beim Menschen zu ca. 95 % an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten 6-O-Desmethyldonepezil ist nicht bekannt. Die Verteilung von Donepezilhydrochlorid in verschiedene Gewebe des Körpers ist noch nicht abschließend untersucht. Jedoch wurden in einer Massenbilanzstudie mit gesunden männlichen Probanden innerhalb von 240 Stunden nach Verabreichung einer Einmaldosis von 5 mg ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid ca. 28 % der markierten Substanz nicht wiedergefunden. Dies lässt auf ein mehr als 10-tägiges Verbleiben von Donepezilhydrochlorid und/oder seinen Metaboliten im Körper schließen.

Biotransformation/Elimination

Donepezilhydrochlorid wird sowohl in unveränderter Form in den Urin ausgeschieden als auch durch das Cytochrom-P450-System zu zahlreichen Metaboliten abgebaut, die noch nicht alle identifiziert sind. Nach Verabreichung einer Einmaldosis von 5 mg ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid wurde die Radioaktivität im Plasma, ausgedrückt als prozentualer Anteil der verabreichten Dosis, hauptsächlich in Form von unverändertem Donepezilhydrochlorid (30 %), 6-O-Desmethyldonepezil (11 % - einziger Metabolit mit ähnlicher Aktivität wie Donepezilhydrochlorid), Donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-Desmethyldonepezil (7 %) und dem Glucuronidkonjugat 5-O-Desmethyldonepezil (3 %) nachgewiesen. Etwa 57 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität wurden im Urin (17 % in unveränderter Form) und 14,5 % im Stuhl wiedergefunden; Biotransformation und Ausscheidung in den Urin scheinen also die Haupteliminationsrouten zu sein. Hinweise darauf, dass Donepezilhydrochlorid und/oder einer seiner Metaboliten einen enterohepatischen Kreislauf durchläuft, liegen nicht vor.

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

Geschlecht, ethnische Herkunft und Raucheranamnese haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Plasmakonzentration von Donepezilhydrochlorid. Die Pharmakokinetik von Donepezil wurde bislang nicht gesondert bei gesunden älteren Probanden oder bei Patienten mit Alzheimer-Demenz oder vaskulär bedingter Demenz untersucht. Die mittleren Plasmaspiegel der Patienten stimmten jedoch weitgehend mit denen von jungen gesunden Probanden überein.

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion waren die Steady-State-Konzentrationen von Donepezil leicht erhöht: 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 gewünschten pharmakologischen Wirkungen aufweist, die seiner Natur als cholinerges Stimulans entsprechen (siehe Abschnitt 4.9). Donepezil wirkt nicht mutagen in Mutationstests mit Bakterien- und Säugetierzellen. Gewisse klastogene Wirkungen wurden in vitro bei Konzentrationen beobachtet, die deutliche toxische Wirkungen auf die Zellen hatten und um mehr als 3.000-mal über den Plasmakonzentrationen im Steady-State lagen. Im Mäuse-Mikronukleus-Modell in vivo wurden keine klastogenen oder andere gentoxische Effekte beobachtet. Langzeitstudien zur Kanzerogenität an Ratten oder Mäusen erbrachten keine Hinweise auf ein onkogenes Potenzial.

Donepezilhydrochlorid hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität bei Ratten und wirkte nicht teratogen bei Ratten oder Kaninchen, hatte jedoch einen leichten Einfluss auf die Rate der Totgeburten und die frühe Überlebensrate der Jungtiere, 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

- Mikrokristalline Cellulose
- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug

- Poly(vinylalkohol)
- Talkum
- Titandioxid (E 171)
- Macrogol 3350
- Entölte Phospholipide aus Sojabohnen

Zusätzlich in Donepezil-HCl 1 A Pharma 10 mg Filmtabletten

- Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 28, 56 und 98 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH

Industriestraße 18

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-3030

E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Donepezil-HCl 1 A Pharma 5 mg Filmtabletten

69174.00.00

Donepezil-HCl 1 A Pharma 10 mg Filmtabletten

69175.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 14. Oktober 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 18. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig