

Donepezil-HCl AbZ 5 mg, 10 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Donepezil-HCl AbZ 5 mg Filmtabletten

Donepezil-HCl AbZ 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Donepezil-HCl AbZ 5 mg Filmtabletten

Jede *Donepezil-HCl AbZ 5 mg* Filmtablette enthält 5 mg Donepezilhydrochlorid (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 5 mg-Filmtablette enthält 57 mg Lactose (als Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Donepezil-HCl AbZ 10 mg Filmtabletten

Jede *Donepezil-HCl AbZ 10 mg* Filmtablette enthält 10 mg Donepezilhydrochlorid (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 10 mg-Filmtablette enthält 114 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Donepezil-HCl AbZ 5 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „DN 5“ auf einer Seite.

Donepezil-HCl AbZ 10 mg Filmtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „DN 10“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Donepezil-HCl AbZ Filmtabletten sind indiziert zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene/ältere Patienten

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

Die Behandlung sollte durch einen in der Diagnose und Therapie 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 Donepezilhydrochlorid sollte nur begonnen werden, wenn der Patient eine Bezugsperson hat, die die regelmäßige Arzneimiteleinahme überwacht. Die Therapie kann fortgeführt werden, solange der Patient einen therapeutischen Nutzen davon hat. Der klinische Nutzen von Donepezilhydrochlorid sollte daher regelmäßig beurteilt werden.

Donepezil-HCl AbZ 5 mg, 10 mg Filmtabletten



Ein Abbruch der Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ein therapeutischer Effekt nicht länger nachweisbar ist. Ein Ansprechen auf die Behandlung mit Donepezilhydrochlorid kann im Einzelfall nicht vorausgesagt werden.

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

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

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

Aufgrund der Möglichkeit erhöhter Wirkstoffspiegel bei leichten bis mittelschweren Funktionsstörungen der Leber (siehe Abschnitt 5.2) sollte eine Dosissteigerung entsprechend der individuellen Verträglichkeit erfolgen. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Donepezil-HCl AbZ wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Donepezil-HCl AbZ sollte am Abend, kurz vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Donepezil, 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 von Demenz oder anderen Gedächtnisstörungen (z. B. altersbedingter kognitiver Abbau) wurde nicht untersucht.

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.

Anästhesie

Da es sich bei Donepezilhydrochlorid um einen Cholinesterasehemmer handelt, ist es wahrscheinlich, dass während einer Anästhesie die Wirkung von Muskelrelaxantien des Succinylcholin-Typs durch das Arzneimittel verstärkt wird.

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 Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) oder anderen supraventrikulären Störungen der Erregungsleitung des Herzens, wie sinoatrialem 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

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko zur Bildung von Magen- und Darmulcera, z. B. Patienten mit Ulcera in der Anamnese oder gegenwärtig mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelte Patienten, sollte auf entsprechende Symptome geachtet werden. Mit Donepezilhydrochlorid durchgeführte klinische Studien zeigten jedoch im Vergleich mit Placebo keine erhöhte Inzidenz peptischer Ulcera oder gastrointestinaler Blutungen.

Donepezil-HCl AbZ 5 mg, 10 mg Filmtabletten

Urogenitalsystem

Obwohl entsprechende Nebenwirkungen in klinischen Studien zu Donepezilhydrochlorid nicht beobachtet wurden, können Cholinomimetika zu Blasenentleerungsstörungen führen.

Neurologische Störungen

Krampfanfälle: Es wird angenommen, dass Cholinomimetika ein gewisses Potenzial besitzen, generalisierte Krampfanfälle auszulösen. Die Anfallsaktivität kann jedoch auch eine Manifestation der Alzheimer-Krankheit sein.

Cholinomimetika können extrapyramidale Symptome verstärken oder auslösen.

Erkrankungen der Atemwege

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

Die Anwendung von Donepezilhydrochlorid 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 sechsmonatigen klinischen Studien wurden Patienten untersucht, die die NINDS-AIREN-Kriterien für wahrscheinliche oder mögliche vaskuläre Demenz (VaD) erfüllten. Die NINDS-AIREN-Kriterien wurden zur Identifikation von Patienten entwickelt, deren Demenz ausschließlich vaskulär bedingt ist und zum Ausschluss derer mit Alzheimer-Krankheit. 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. Fasst man alle drei VaD-Studien zusammen, war die Mortalitätsrate in der Donepezilhydrochlorid-Gruppe (1,7 %) im Vergleich zur Placebogruppe (1,1 %) prozentual höher. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Die Mehrheit der Todesfälle der Patienten, die entweder Donepezilhydrochlorid oder Placebo erhielten, scheint in verschiedenen vaskulär bedingten Ursachen begründet zu sein, was bei dieser 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 Placebogruppe.

In gepoolten Studien zur Alzheimer-Krankheit (n=4146) und nach Poolen dieser Studien zur Alzheimer-Krankheit mit anderen Demenz-Studien inklusive der Studien zur vaskulären Demenz (n=6.888 insgesamt) war die Mortalitätsrate in der Placebogruppe prozentual höher als in der Donepezilhydrochlorid-Gruppe.

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 die gleichzeitige Anwendung von Digoxin oder Cimetidin nicht beeinflusst.

In vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und – in geringerem Maß – 2D6 am Metabolismus von Donepezilhydrochlorid beteiligt sind. *In vitro*-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben gezeigt, dass Ketoconazol und Chinidin, die Inhibitoren für CYP3A4 und 2D6 darstellen, 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 mit gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol die mittleren Donepezilhydrochlorid-Konzentrationen um etwa 30 %.

Enzyminduktoren, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol, könnten die Plasmaspiegel von Donepezilhydrochlorid erniedrigen. Da das Ausmaß der Hemmung oder Induktion unbekannt ist, sollten solche Arzneimittelkombinationen nur mit Vorsicht angewandt werden.

Donepezil-HCl AbZ 5 mg, 10 mg Filmtabletten

Donepezilhydrochlorid verfügt über das Potenzial, 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 neuromuskulärer 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 hinreichenden Daten für die Verwendung von Donepezilhydrochlorid bei Schwangeren vor.

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

Donepezilhydrochlorid darf nicht während der Schwangerschaft verwendet 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 Milch übergeht, und es wurden keine Studien bei stillenden Frauen durchgeführt. Daher sollten Frauen, die Donepezilhydrochlorid einnehmen, nicht stillen.

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

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

Demenz kann zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Außerdem kann Donepezilhydrochlorid Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe verursachen, am ehesten zu Beginn der Therapie oder bei Dosiserhöhung. Die Fähigkeit von mit Donepezilhydrochlorid behandelten Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder komplizierte Maschinen zu bedienen, sollte regelmäßig vom behandelnden Arzt überprüft werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Unerwünschte Wirkungen, die häufiger als in Einzelfällen berichtet wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit gelistet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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 ($< 1/10.000$), 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		Anorexie				

Donepezil-HCl AbZ 5 mg, 10 mg Filmtabletten

Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen**, Agitiertheit**, Aggressives Verhalten**, Ungewöhnliche Träume und Alpträume**				
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope*, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit	Krampfanfälle*	Extra-pyramidale Symptome	Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)	
Herzerkrankungen			Bradykardie	Sinoatrialer Block, Atrio-ventrikulärer Block		Polymorphe ventrikuläre Tachykardie, einschließlich Torsade de Pointes; verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit	Erbrechen, Magen-Darm-Beschwerden	Gastrointestinale Blutung, Magen- und Duodenalulcus Hypersalivation			
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberdysfunktion einschließlich Hepatitis***		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Juckreiz				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Muskelkrämpfe			Rhabdomyolyse****	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Kopfschmerzen	Müdigkeit, Schmerz				
Untersuchungen			Geringe Erhöhung der Muskel-Kreatin-Kinase im Serum			
Verletzungen und Vergiftungen		Unfälle einschließlich Stürzen				

Donepezil-HCl AbZ 5 mg, 10 mg Filmtabletten

AbZ
Pharma

*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, Agitiertheit und aggressives Verhalten, ungewöhnliche Träume und Alpträume waren nach Dosisreduzierung oder Absetzen der Behandlung reversibel.

***In Fällen nicht erklärbarer Leberdysfunktion sollte ein Absetzen von Donepezilhydrochlorid erwogen werden.

**** Berichten zufolge trat Rhabdomyolyse unabhängig von einem malignen neuroleptischen Syndrom und in engem zeitlichen 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 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 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: Dazu gehörten verminderte Spontanbewegung, Bauchlage, schwankender Gang, Tränenabsonderung, klonische Konvulsionen, Atemdepression, Speichelfluss, Pupillenverengung, Faszikulationen und erniedrigte 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. Zunehmende Muskelschwäche ist möglich, was bei Beteiligung der Atemmuskulatur zum Tode führen kann.

Wie bei allen anderen Überdosierungen sollten allgemeine Unterstützungsmaßnahmen zur Anwendung kommen. Tertiäre Anticholinergika, wie z. B. Atropin, können als Antidot bei einer Überdosis von Donepezil eingesetzt werden. Auf Wirkung titriertes intravenöses Atropinsulphat wird empfohlen: eine Initialdosis von 1,0 bis 2,0 mg i.v. mit nachfolgenden Dosen auf der Basis des klinischen Ansprechens. 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

In klinischen Studien mit Alzheimer-Patienten führte die einmal tägliche Gabe von 5 mg bzw. 10 mg Donepezil unter Steady-State-Bedingungen zu einer Hemmung der Aktivität der Acetylcholinesterase (gemessen in Erythrozytenmembranen) von 63,6 % bzw. 77,3 % (Messung nach Dosisapplikation). Es konnte gezeigt werden, dass die durch Donepezilhydrochlorid bewirkte Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) in Erythrozyten mit den Veränderungen auf der ADAS-cog, einer empfindlichen Skala, die bestimmte Bereiche der Wahrnehmung untersucht, übereinstimmt.

Das Potenzial von Donepezilhydrochlorid, die neuropathologische Grunderkrankung in ihrem Verlauf zu beeinflussen, ist nicht untersucht worden. Daher kann nicht der Schluss gezogen werden, dass Donepezil eine Wirkung auf das Fortschreiten der Erkrankung hat.

Die Wirksamkeit der Behandlung von Alzheimer Demenz mit Donepezilhydrochlorid wurde in vier placebokontrollierten Studien untersucht. Die Behandlungsdauer betrug in 2 dieser Studien 6 Monate und in 2 Studien 1 Jahr.

Donepezil-HCl AbZ 5 mg, 10 mg Filmtabletten

Nach einer der 6-monatigen Studien fand am Ende der Behandlung mit Donepezilhydrochlorid eine Auswertung statt, in der eine Kombination von drei Wirksamkeitskriterien benutzt wurde: ADAS-cog (ein Maßstab für die kognitive Leistung), CIBIC-plus (*Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* – ein Maßstab für die Globalfunktion) und ADL (*Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale* – ein Maßstab für die Fähigkeit, in der Gesellschaft, zu Hause, bei Hobbys und der persönlichen Pflege zurechtzukommen).

Patienten, die die u. g. Kriterien erfüllten, galten als Responder.

Response =	Verbesserung in der ADAS-cog um mindestens 4 Punkte
	Keine Verschlechterung des CIBIC+
	Keine Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) anhand der Subskala der <i>Clinical Dementia Rating Scale</i>

	% 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

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

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 Dosis an. Die terminale Halbwertszeit liegt bei etwa 70 Stunden, sodass die Verabreichung von je einer Tagesdosis über mehrere Tage langsam zu einem Steady-State führt. Ein näherungsweise Steady-State wird innerhalb von 3 Wochen nach Beginn der Therapie erreicht. Wenn der Steady-State einmal erreicht ist, zeigen die Donepezilhydrochlorid-Plasmakonzentrationen und die entsprechende pharmakodynamische Aktivität nur geringe Tagesschwankungen.

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 den verschiedenen Geweben des Körpers ist nicht endgültig untersucht worden. In einer an gesunden männlichen Probanden durchgeführten Massenbilanzstudie konnten jedoch 240 Stunden nach Verabreichung einer einmaligen Dosis von 5 mg ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid etwa 28 % der markierten Substanz nicht wiedergewonnen werden. 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 mit dem Urin in unveränderter Form ausgeschieden als auch durch das Cytochrom-P450-System zu mehreren Metaboliten verstoffwechselt, von denen nicht alle identifiziert wurden. Nach Gabe einer einmaligen Dosis von 5 mg ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid lag die Plasmadioaktivität, ausgedrückt als Prozentsatz der applizierten Dosis, in erster Linie als unverändertes Donepezilhydrochlorid vor (30 %), 6-O-Desmethyl-Donepezil (11 % – einziger Metabolit, der eine dem Donepezilhydrochlorid ähnliche Aktivität zeigt), Donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-Desmethyl-Donepezil (7 %) und das Glukuronidkonjugat von 5-O-Desmethyl- Donepezil (3 %). Etwa 57 % der gesamten verabreichten Radioaktivität wurden aus dem Urin (17 % als unverändertes Donepezil) und 14,5 % aus den Fäzes wiedergewonnen. Dies legt den Schluss nahe, dass Biotransformation und Ausscheidung über den Urin die primären Eliminationswege darstellen.

Es bestehen keine Nachweise für die Annahme, dass eine enterohepatische Rezirkulation von Donepezilhydrochlorid und/oder irgendeines seiner Metaboliten stattfindet.

Der Abfall der Donepezilhydrochlorid-Konzentrationen im Plasma erfolgt mit einer Halbwertszeit von etwa 70 Stunden.

Donepezil-HCl AbZ 5 mg, 10 mg Filmtabletten

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

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Funktionsstörung der Leber wiesen im Steady-State höhere Konzentrationen von Donepezilhydrochlorid auf: Erhöhung der mittleren AUC um 48 %, der mittleren C_{max} um 39 % (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Breit angelegte Tests an Versuchstieren zeigten, dass diese Substanz nur wenige Wirkungen ausübt, die von der beabsichtigten pharmakologischen Wirkung als cholinerges Stimulans abweichen (siehe Abschnitt 4.9). Donepezil wirkt in Mutationstests an Bakterien oder Säugerzellen nicht mutagen. Klastogene Effekte konnten vereinzelt *in vitro* bei Konzentrationen beobachtet werden, die bereits zelltoxisch wirken und mehr als 3000-mal höher lagen als die Plasma-Konzentrationen im Steady-State. *In vivo* wurden im Mäuse-Mikronukleus-Modell keine klastogenen oder andere gentoxische Effekte beobachtet. Langzeit-Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen erbrachten keine Hinweise auf ein onkogenes Potenzial.

Donepezilhydrochlorid zeigte keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit von Ratten und erwies sich bei Ratten oder Kaninchen als nicht teratogen, hatte jedoch eine leichte Auswirkung auf Totgeburten und frühes Überleben der Jungen, wenn es trächtigen Ratten in der 50-fachen Humandosis verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Maisstärke

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Donepezil-HCl AbZ 5 mg Filmtabletten:

Opadry II OY-L-28900 Weiß

bestehend aus:

Lactose-Monohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol 4000

Donepezil-HCl AbZ 10 mg Filmtabletten:

Opadry II 31F32561 Gelb

bestehend aus:

Lactose-Monohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol 4000

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Donepezil-HCl AbZ 5 mg, 10 mg Filmtabletten



6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA 25 µm /Al 45 µm /PVC 60 µm //Al)

Packungsgrößen: 28, 56 oder 98 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

AbZ-Pharma GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Donepezil-HCl AbZ 5 mg Filmtabletten

73114.00.00

Donepezil-HCl AbZ 10 mg Filmtabletten

73115.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. April 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig