

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten
DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten
DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Donepezilhydrochlorid, entsprechend 4,56 mg Donepezil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 5 mg Filmtablette enthält 87,512 mg Lactose-Monohydrat (entsprechend 83,14 mg Lactose).

DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Donepezilhydrochlorid, entsprechend 9,12 mg Donepezil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede 10 mg Filmtablette enthält 175,024 mg Lactose-Monohydrat (entsprechend 166,29 mg Lactose).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „RC25“ auf einer Seite.

DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten

Gelbe, kapselförmige Filmtabletten bedruckt mit „RC“ auf einer Seite der Bruchkerbe und mit einer „26“ auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DONEPEZIL-HCL BASICS ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene/ältere Patienten

Die Behandlung wird mit 5 mg/Tag (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 Donepezil zu erreichen. Nach einer einmonatigen klinischen Beurteilung der Behandlung mit 5 mg/Tag kann die Dosis von DONEPEZIL-HCL BASICS auf 10 mg/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 DONEPEZIL-HCL BASICS sollte nur begonnen werden, wenn der Patient eine Betreuungsperson hat, die die regelmäßige Arzneimiteleinnahe überwacht. Die Therapie kann fortgeführt werden, solange der Patient einen therapeutischen Nutzen davon hat. Der klinische Nutzen von Donepezil sollte daher regelmäßig beurteilt werden. Ein Abbruch der Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ein therapeutischer Effekt nicht länger nachweisbar ist. Ein Ansprechen auf die Behandlung mit DONEPEZIL-HCL BASICS kann im Einzelfall nicht vorausgesagt werden.

Nach Absetzen der Behandlung wird ein langsames Abklingen der nutzbringenden Wirkung von Donepezil beobachtet.

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten



Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

DONEPEZIL-HCL BASICS wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

DONEPEZIL-HCL BASICS sollte abends, kurz vor dem Schlafengehen, oral eingenommen werden.

Bei Schlafstörungen einschließlich abnormer Träume, Alpträume oder Schlaflosigkeit (siehe Abschnitt 4.8) kann die morgendliche Einnahme von DONEPEZIL-HCL BASICS in Erwägung gezogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Anästhesie

Da es sich bei DONEPEZIL-HCL BASICS um einen Cholinesterase-Hemmer 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 Cholinesterase-Hemmer 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 Ulcera, z.B. Patienten mit Ulcera in der Anamnese oder gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelte Patienten, sollte auf entsprechende Symptome geachtet werden. Mit Donepezil durchgeführte klinische Studien zeigten jedoch im Vergleich zu Placebo keine erhöhte Inzidenzrate peptischer Ulcera oder gastrointestinaler Blutungen.

Urogenitalsystem

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

Neurologische Störungen

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

Cholinomimetika können extrapyramidale Symptome verstärken oder auslösen.

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten
DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten



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

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

Die Anwendung von DONEPEZIL-HCL BASICS zusammen mit anderen Acetylcholinesterasehemmern sowie mit Agonisten oder Antagonisten des cholinergen Systems sollte vermieden werden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten zu Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor.

Wichtige Information zu den sonstigen Bestandteilen

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

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

Mortalität in klinischen Studien zu vaskulärer Demenz

In 3 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-Erkrankung. In der ersten Studie lagen die Mortalitätsraten bei 2/198 (1,0 %) für Donepezilhydrochlorid 5 mg, bei 5/206 (2,4 %) für Donepezilhydrochlorid 10 mg und 7/199 (3,5 %) für Placebo. In der zweiten Studie lagen die Mortalitätsraten bei 4/208 (1,9 %) für Donepezilhydrochlorid 5 mg, bei 3/215 (1,4 %) für Donepezilhydrochlorid 10 mg und 1/193 (0,5 %) für Placebo. In der dritten Studie lagen die Mortalitätsraten bei 11/648 (1,7 %) für Donepezilhydrochlorid 5 mg und bei 0/326 (0 %) für Placebo. Die Mortalitätsrate der drei Studien zu vaskulärer Demenz zusammengefasst war prozentual höher in der Donepezilhydrochlorid-Gruppe (1,7 %) verglichen mit der Placebogruppe (1,1 %). 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 einer älteren Population mit vaskulärer Erkrankung zu erwarten ist. Eine Analyse aller schwerwiegenden nicht-tödlichen und tödlichen vaskulären Ereignisse zeigte keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens in der Donepezilhydrochlorid-Gruppe verglichen mit der Placebogruppe.

In gepoolten Studien zur Alzheimer-Erkrankung (n = 4146), und wenn diese Studien zur Alzheimer-Erkrankung mit anderen Demenz-Studien, inklusive der Studien zur vaskulären Demenz (total n = 6888), gepoolt wurden, war die Mortalitätsrate in der Placebogruppe prozentual höher als in der Donepezilhydrochlorid-Gruppe.

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)

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten
DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten



Donepezilhydrochlorid und/oder dessen Metaboliten hemmen beim Menschen nicht den Stoffwechsel von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin. Der Metabolismus von Donepezilhydrochlorid wird durch eine gleichzeitige Anwendung von Digoxin oder Cimetidin nicht beeinflusst. *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Cytochrom P450-Isoenzyme 3A4 und, in geringerem Maß, 2D6 am Metabolismus von Donepezil beteiligt sind. *In-vitro*-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben gezeigt, dass Ketoconazol und Chinidin, die Inhibitoren für CYP3A4 und 2D6 darstellen, den Metabolismus von Donepezil hemmen. Daher könnten diese und andere CYP3A4-Inhibitoren wie Itraconazol und Erythromycin, sowie CYP2D6-Inhibitoren, wie Fluoxetin, den Metabolismus von Donepezil hemmen. In einer Studie mit gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol die mittleren Donepezil-Konzentrationen um etwa 30 %. Enzyminduktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol könnten die Plasmaspiegel von Donepezil senken. Da das Ausmaß der Hemmung oder Induktion unbekannt ist, sollten solche Arzneimittelkombinationen nur mit Vorsicht angewandt werden.

Donepezilhydrochlorid verfügt über das Potential, 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 mit neuromuskulärer Blockwirkung oder cholinergen Agonisten sowie Beta-Blockern, die eine Wirkung auf die kardiale Erregungsleitung haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien haben keinen teratogenen Effekt gezeigt, jedoch eine peri- und postnatale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Wenn keine unbedingte Notwendigkeit besteht, sollte DONEPEZIL-HCL BASICS nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit

Donepezil geht in die Milch von Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid in die Muttermilch übergeht, und es wurden keine Studien an stillenden Frauen durchgeführt. Daher sollten Frauen, die Donepezil einnehmen, 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 hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Alzheimer-Demenz kann zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen. Außerdem kann Donepezil Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe verursachen, vor allem zu Beginn der Therapie oder bei Dosiserhöhung. Die Fähigkeit von mit Donepezil behandelten Alzheimer-Patienten, am Straßenverkehr teilzunehmen oder komplizierte Maschinen zu bedienen, sollte regelmäßig vom behandelnden Arzt überprüft werden.

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten
DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten



4.8 Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen, die häufiger als in Einzelfällen berichtet wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit gelistet. 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 ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Erkältung				
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen		Appetitverlust				
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen**, Agitiertheit**, aggressives Verhalten**, ungewöhnliche Träume**, Alpträume**				Gesteigerte Libido, Hypersexualität
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope*, Schwindel, Schlafstörungen	Krampfanfall*	extrapyramidale Symptome	malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
Herzerkrankungen			Bradykardie	sinoatrialer Block, atrioventrikulärer 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				Leberfunktionsstörungen, einschließlich Hepatitis***		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Juckreiz				

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten
DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten



System- organklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr Selten	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Kno- chenerkrankun- gen		Muskel- krämpfe			Rhabdomyo- lyse****	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkonti- nenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort	Kopfschmer- zen	Müdigkeit, Schmerz				
Untersuchun- gen			geringe Er- höhung der Muskel- Kreatin- Kinase im Serum			
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Unfälle einschließlich Stürzen				

- * Bei der Untersuchung von Patienten mit Synkopen oder Krampfanfällen sollte die Möglichkeit eines Herzblocks oder einer verlängerten Sinuspause berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- ** Halluzinationen, ungewöhnliche Träume, Albträume, Agitiertheit und aggressives Verhalten waren nach Dosisreduzierung oder Absetzen der Behandlung reversibel.
- *** In Fällen nicht erklärbarer Leberfunktionsstörungen sollte ein Absetzen von DONEPEZIL-HCL BASICS in Erwägung gezogen werden.
- **** Berichten zufolge trat Rhabdomyolyse unabhängig von einem malignen neuroleptischen Syndrom und in engem zeitlichem Zusammenhang mit Beginn einer Donepezil-Therapie oder infolge einer Donepezil-Dosiserhöhung auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 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. Zu den an Tieren beobachteten dosisbezogenen Anzeichen einer cholinergen Stimulation gehörten Herabsetzung der Spontanbewegungen, Bauchlage, schwankender Gang, Tränenabsonderung, klonische Konvulsionen, Atemdepression, Speichelfluss, Pupillenverengung, Faszikulationen und erniedrigte Oberflächentemperatur des Körpers.

Eine Überdosierung von Cholinesterase-Hemmern kann zu einer cholinergen Krise führen, die durch starke Übelkeit, Erbrechen, Speichelfluss, Schweißausbrüche, Bradykardie, Hypotonie, Atemdepression, Kollaps und Krampfanfälle gekennzeichnet ist. Zunehmende Muskelschwäche ist möglich, was bei Beteiligung der Atemmuskulatur zum Tode führen kann.

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten
DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten



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. Nach Wirkung titriertes intravenöses Atropinsulfat wird empfohlen: eine Anfangsdosis von 1,0 bis 2,0 mg i.v. mit nachfolgenden Dosen auf 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. Glycopyrrrolat, angewendet wurden. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid und/oder dessen Metaboliten durch Dialyse (Hämodyalyse, 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 überwiegender Cholinesterase. Donepezilhydrochlorid ist als Hemmer dieses Enzyms *in vitro* 1000 Mal stärker wirksam als bei der Hemmung der Butyrylcholinesterase, eines Enzyms, das in erster Linie außerhalb des zentralen Nervensystems vorkommt.

Alzheimer-Demenz

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz führte die Gabe einer 1-mal täglichen Dosis von 5 mg bzw. 10 mg Donepezilhydrochlorid in klinischen Studien zu einer Steady-state-Inhibierung 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 den roten Blutkörperchen mit den Veränderungen in der ADAS-cog, einer empfindlichen Skala, die bestimmte Bereiche der Wahrnehmung untersucht, übereinstimmt. Das Potential 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 Donepezil wurde in 4 placebokontrollierten Studien untersucht. Die Behandlungsdauer betrug in 2 dieser Studien 6 Monate und in 2 Studien 1 Jahr. Nach der 6-monatigen Studie fand am Ende der Behandlung mit Donepezil 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, sich in der Gesellschaft, zu Hause, bei Hobbys und Körperpflege 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 Clinical Dementia Rating Scale

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

* p < 0,05

** p < 0,01

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Merkmale

Resorption

Maximale Plasmaspiegel werden etwa 3 bis 4 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die Plasmakonzentrationen und die Fläche unter der Kurve (AUC) steigen proportional zur Dosis an. Die terminale Halbwertszeit liegt etwa bei 70 Stunden, so dass die Verabreichung von je einer Tagesdosis über mehrere Tage langsam zu einem Steady state führt. Ein annähernder 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 zugehörige 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 Plasma-Protein-Bindung 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 mit gesunden, männlichen Probanden durchgeführten Studie zum Substanzgleichgewicht konnten jedoch 240 Stunden nach Verabreichung einer einmaligen Dosis von 5 mg ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid etwa 28 % der markierten Substanz nicht wiedergewonnen werden. Dies weist darauf hin, dass Donepezilhydrochlorid und/oder dessen Metaboliten möglicherweise für mehr als 10 Tage im Körper verbleiben.

Metabolismus/Ausscheidung

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 Plasmaradioaktivität, ausgedrückt als Prozentsatz der verabreichten Dosis, in erster Linie als unverändertes Donepezilhydrochlorid (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 Glucuronidkonjugat von 5-O-Desmethyl-Donepezil (3 %) vor. Etwa 57 % der gesamten verabreichten Radioaktivität wurden aus dem Urin (17 % als unverändertes Donepezil) und 14,5 % aus den Fäzes wiedergewonnen. Dies weist darauf hin, dass Biotransformation und Ausscheidung über den Urin die primären Eliminationswege darstellen. Es bestehen keine Hinweise darauf, dass eine enterohepatische Rezirkulation von Donepezilhydrochlorid und/oder seiner Metaboliten stattfindet.

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

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

Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen wiesen im Steady state höhere Konzentrationen von Donepezil auf: Erhöhung der mittleren AUC um 48 % und 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 abweichen und die mit seiner Wirkung als cholinerges Stimulans in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitt 4.9). Donepezil wirkt nicht mutagen in Bakterien- oder Säuger-Zell-Mutationstests. Klastogene Effekte konnten vereinzelt *in vitro* bei Konzentrationen beobachtet werden, die bereits zelltoxisch wirken und mehr als 3000-mal höher lagen als die Plasmakonzentrationen im Steady state. Im Mäuse-Mikronukleus-Modell *in vivo* wurden keine klastogenen oder andere gentoxische Effekte beobachtet. Langzeit-Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen erbrachten keine Hinweise auf ein onkogenes Potential.

Donepezilhydrochlorid zeigte keine Auswirkungen auf die Fertilität 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).

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten
DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hyprolose (E464)
mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)[pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/Aluminiumfolie oder Blisterpackungen aus PVC/PVdC/Aluminium

Packungsgrößen:

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten: 7, 28, 56 und 98 Filmtabletten
DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten: 28, 56 und 98 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-403 99-199
E-Mail: info@basics.de
Internet: www.basics.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

77803.00.00
77804.00.00

DONEPEZIL-HCL BASICS 5 mg Filmtabletten
DONEPEZIL-HCL BASICS 10 mg Filmtabletten



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.05.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.07.2016

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V07-00