

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Filmtabletten

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Filmtabletten

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

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Filmtabletten

Weiß bis gebrochen weiß, runde, beidseitig gewölbte Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „DN5“ auf einer Seite.

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten

Gelbe, runde, beidseitig gewölbte Filmtablette mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „DN10“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 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 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 sollte nur begonnen werden, wenn der Patient eine Bezugsperson hat, die die regelmäßige Arzneimittelleinnahme 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 kann im Einzelfall nicht vorausgesagt werden.

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

Pädiatrische Population

Die Anwendung von Donepezil-HCl-ratiopharm[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Funktionsstörungen von Nieren und Leber

Bei Patienten mit Funktionsstörungen der Nieren kann das gleiche Dosierungsschema angewendet werden, da die Clearance von Donepezil hierdurch nicht beeinflusst wird. Aufgrund der Möglichkeit erhöhter Wirkstoffspiegel bei leichter bis mittelschwerer Funktionsstörung der Leber (siehe Abschnitt 5.2) sollte eine Dosissteigerung entsprechend der individuellen Verträglichkeit erfolgen. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung liegen keine Daten vor.

Pädiatrische Population

Die Anwendung von Donepezil-HCl-ratiopharm[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 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-ratiopharm[®] in Erwägung gezogen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Piperidin-Derivaten 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 Gedächtnisstörungen (z. B. altersbedingter kognitiver Abbau) wurde nicht untersucht.

Anästhesie

Da es sich bei Donepezil 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 Donepezil durchgeführte klinische Studien zeigten jedoch im Vergleich mit 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.

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 Cholinesterasehemmer Patienten mit Asthma oder obstruktiven Lungenerkrankungen in der Anamnese mit Vorsicht verschrieben werden. Die Anwendung von Donepezil 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 entwickelt zur Identifikation von Patienten, 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 0/326 (0 %) für Placebo. Die Mortalitätsrate der drei Studien zu vaskulärer Demenz zusammengefasst war prozentual höher in der Donepezil-Gruppe (1,7 %) verglichen mit der Placebogruppe (1,1 %). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Die Mehrheit der Todesfälle der Patienten, die entweder Donepezil 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 Donepezil-Gruppe verglichen mit der Placebogruppe.

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

Donepezil und/oder dessen Metaboliten hemmen beim Menschen nicht den Stoffwechsel von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin.

Der Stoffwechsel von Donepezil 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 Freiwilligen erhöhte Ketoconazol die mittleren Donepezil-Konzentrationen um etwa 30 %.

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

Donepezil verfügt über das Potential, 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 β -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 Anwendung von Donepezil bei Schwangeren vor.

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

Wenn keine unbedingte Notwendigkeit besteht, sollte Donepezil nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit

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

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

Donepezil hat 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, Maschinen zu bedienen, führen. Außerdem kann Donepezil Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe verursachen, am ehesten 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.

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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und unbekannt (kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Erkältung				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit				
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen** Erregungszustände** Aggressives Verhalten**				Gesteigerte Libido, Hypersexualität

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] Filmtablettenratiopharm

		Ungewöhnliche Träume und Alpträume**				
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope* Schwindelgefühl Schlaflosigkeit	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				Leberdysfunktion einschließlich Hepatitis***		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag Juckreiz				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		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				

* 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, Alpträume, Erregungszustände und aggressives Verhalten waren nach Dosisreduzierung oder Absetzen der Behandlung reversibel.

*** 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 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 Mäuse und Ratten lag bei 45 bzw. 32 mg/kg oder etwa dem 225- bzw. 160fachen der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis von 10 mg pro Tag. An Tieren wurden dosisbezogene Anzeichen einer cholinergen Stimulation beobachtet: dazu gehörten Herabsetzung der Spontanbewegungen, 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. Glycopyrrrolat angewendet wurden. Es ist nicht bekannt, ob Donepezil 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 Donepezil handelt es sich um einen spezifischen und reversiblen Inhibitor der Acetylcholinesterase, der im Gehirn überwiegenden Cholinesterase. Donepezil ist als Hemmer dieses Enzyms in vitro 1000mal 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 einmal 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 Donepezil 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, korreliert. Das Potential von Donepezil, 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 der Alzheimer-Demenz mit Donepezil wurde in vier Placebo-kontrollierten 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, in der Gesellschaft, zu Hause, bei Hobbys und persönlicher Pflege zurechtzukommen).

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

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] Filmtabletten

ratiopharm

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
Plazebogruppe	10 %	10 %
Donepezilhydrochlorid-Tabletten 5 mg Gruppe	18 %*	18 %*
Donepezilhydrochlorid-Tabletten 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

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 etwa bei 70 Stunden, so dass die Gabe 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 Donepezil-Plasmakonzentrationen und die zugehörige pharmakodynamische Aktivität nur geringe Tagesschwankungen. Die Resorption von Donepezil wurde durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Donepezil 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 Donepezil in den verschiedenen Geweben des Körpers ist nicht endgültig untersucht worden. In einer an gesunden männlichen Probanden vorgenommenen Studie zum Substanzgleichgewicht konnten jedoch 240 Stunden nach Gabe einer einmaligen Dosis von 5 mg ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid etwa 28 % der markierten Substanz nicht wiedergewonnen werden. Dies legt den Schluss nahe, dass Donepezil 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 Donepezil vor (30 %), 6-O-Desmethyl-Donepezil (11 % - einziger Metabolit, der eine dem Donepezil ähnliche Aktivität zeigt), Donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-Desmethyl-Donepezil (7 %) und das Glucuronidkonjugat 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 Donepezil und/oder irgendeines 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 Donepezil. Die Pharmakokinetik von Donepezil wurde nicht bei älteren gesunden Menschen oder bei Alzheimer-Patienten oder Patienten mit vaskulärer Demenz untersucht. Jedoch stimmen die mittleren Plasmaspiegel bei Patienten weitgehend mit denen von jungen gesunden Freiwilligen überein.

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Funktionsstörung der Leber wiesen im Steady state höhere Konzentrationen von Donepezil 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 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 3000mal höher lagen als die Plasma-Konzentrationen im Steady state. Im Mäuse-Mikronukleus-Modell in vivo wurden keine klastogenen oder andere genotoxische Effekte beobachtet. Langzeit-Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen erbrachten keine Hinweise auf ein onkogenes Potential.

Donepezil 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 50fachen Humandosis verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Maisstärke

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

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat

Titandioxid (E 171)

Hypromellose

Macrogol 400

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten zusätzlich:

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumfolie-, OPA/Al/PVC-Folie-Blisterpackungen

28 Filmtabletten

56 Filmtabletten

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 ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Filmtabletten
75606.00.00

Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten
75608.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. Mai 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Im Jahr 2004 wurde für Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 22 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie sind auf Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 5 mg Filmtabletten übertragbar.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Donepezil nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat:

	Donepezil-HCl-ratiopharm [®] 10 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	19,54 ± 4,36	19,79 ± 3,83
t _{max} [h]	2,74 ± 0,99	2,37 ± 1,12
AUC _{0-t} [h x ng/ml]	759,73 ± 177,47	813,01 ± 213,01

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

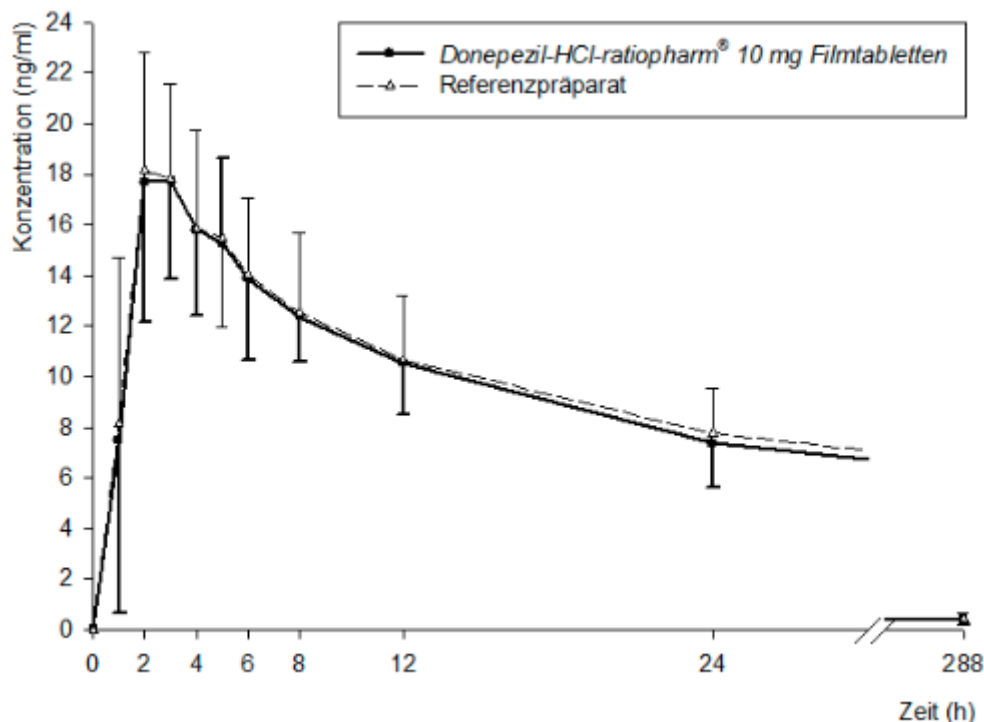


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Donepezil nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Donepezil-HCl-ratiopharm[®] 10 mg Filmtabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 93,45 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.