



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Donepegamma® 5 mg Filmtabletten
Donepegamma® 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Donepegamma® 5 mg Filmtabletten:
81 mg Lactose/Tablette
Donepegamma® 10 mg Filmtabletten:
162,1 mg Lactose/Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Donepegamma® 5 mg Filmtabletten sind weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten, auf beiden Seiten glatt und mit einem Durchmesser von ca. 7 mm.

Donepegamma® 10 mg Filmtabletten sind weiße bis cremefarbene, runde, Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und einem Durchmesser von ca. 9 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Donepegamma® ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

zum Einnehmen.

Erwachsene/ältere Patienten:

Die Behandlung wird mit 5 mg/Tag begonnen (einmal täglich). Die Filmtabletten sollten abends direkt vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Die Dosis von 5 mg/Tag sollte für mindestens einen Monat beibehalten werden, um das früheste klinische Ansprechen auf die Behandlung beurteilen zu können und Steady-state-Konzentrationen von Donepezilhydrochlorid erreichen zu können. Nach der klinischen Beurteilung der einmonatigen Behandlung mit 5 mg/Tag kann die Dosis von Donepezilhydrochlorid auf 10 mg/Tag (einmal täglich) erhöht werden. Die empfohlene Tageshöchst-dosis beträgt 10 mg. Dosierungen über 10 mg/Tag wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Die Behandlung sollte von einem in der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Demenz erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Diagnose sollte nach anerkannten Leitlinien (z. B. DSM IV, ICD 10) gestellt werden. Eine Therapie mit Donepezil sollte nur begonnen werden, wenn eine Betreuungsperson die Medikamenteneinnahme des Patienten regelmäßig überwacht. Die Erhaltungstherapie kann fort-

gesetzt werden, solange für den Patienten ein therapeutischer Nutzen besteht. Daher sollte der klinische Nutzen von Donepezil regelmäßig beurteilt werden. Ein Absetzen sollte in Erwägung gezogen werden, wenn keine therapeutische Wirkung mehr erkennbar ist. Das individuelle Ansprechen auf Donepezil kann nicht vorhergesagt werden. Nach Absetzen der Behandlung ist ein allmähliches Abklingen der günstigen Wirkungen von Donepezil zu beobachten.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen:

Ein ähnlicher Dosierungsplan kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung befolgt werden, da die Clearance von Donepezilhydrochlorid durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht beeinflusst wird. Bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte eine Dosissteigerung aufgrund der möglicherweise erhöhten Exposition (siehe Abschnitt 5.2) entsprechend der individuellen Verträglichkeit erfolgen. Für Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche:

Donepezil wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Donepezil ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Donepezilhydrochlorid, Piperidinderivat oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

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 Formen von Gedächtnisstörungen (z. B. altersbedingter kognitiver Abbau), wurde nicht untersucht.

Anästhesie:

Donepezil als Cholinesterasehemmer kann die Muskelrelaxation vom Succinylcholin-Typ während einer Narkose verstärken.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen:

Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkung können Cholinesterasehemmer vagotone Wirkungen auf die Herzfrequenz haben (z. B. Bradykardie). Diese potenzielle Wirkung kann besonders für Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom oder anderen supraventrikulären Erregungsleitungsstörungen wie sinuatrialer oder AV-Block von Bedeutung sein. Es liegen Berichte über Synkopen und Krampfanfälle vor. Bei der Untersuchung solcher Patienten sollte die Möglichkeit eines Herzblocks oder verlängerter Sinuspausen in Betracht gezogen werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Bei Patienten mit erhöhtem Ulkus-Risiko, z. B. mit Ulkusleiden in der Anamnese oder bei gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelten Patienten sollte auf Symptome geachtet werden. Allerdings war in den klinischen Studien mit Donepezil die Inzidenz peptischer Ulzera oder gastrointestinaler Blutungen im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

Urogenitale Erkrankungen:

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

Erkrankungen des Nervensystems:

Krampfanfälle: Es wird angenommen, dass Cholinomimetika generalisierte Krampfanfälle auslösen können. Allerdings können Krampfanfälle auch eine Manifestation der Alzheimer-Demenz sein. Cholinomimetika können extrapyramidale Symptome verstärken oder induzieren.

Lungenerkrankungen:

Aufgrund ihrer cholinomimetischen Wirkungen sollten Cholinesterasehemmer bei Patienten mit Asthma oder obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese mit Vorsicht verordnet werden. Die Gabe von Donepezil zusammen mit anderen Acetylcholinesterasehemmern, Agonisten oder Antagonisten des cholinergen Systems sollte vermieden werden.

Schwere Leberfunktionsstörung:

Es liegen keine Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.

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 einnehmen. Weitere Symptome können eine Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome eines MNS entwickelt oder unklare, hohes Fieber hat ohne eine zusätzliche klinische Manifestation des MNS, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Donepegamma® enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Donepegamma® nicht einnehmen.

Mortalität in klinischen Studien zu vaskulärer Demenz

Es wurden drei klinische Studien von 6 Monaten Dauer mit Personen durchgeführt, die die NINDS-AIREN-Kriterien für eine wahrscheinliche oder mögliche vaskuläre Demenz (VaD) erfüllen. Anhand der NINDS-AIREN-Kriterien lassen sich Patienten mit wahrscheinlich rein durch vaskuläre Ursachen bedingter Demenz erkennen und Patienten mit Alzheimer-Demenz ausschließen. In der ersten Studie lagen die Mortalitätsraten bei 2/198 (1,0 %) unter Donepezilhydrochlorid 5 mg, 5/206 (2,4 %) unter Donepezilhydrochlorid 10 mg und 7/199 (3,5 %) unter Placebo. In der zweiten Studie betrugen die Mortalitätsraten 4/208 (1,9 %) unter Donepezilhydrochlorid 5 mg, 3/215 (1,4 %) unter Donepezilhydrochlorid 10 mg und 1/193 (0,5 %) unter Placebo. In der dritten Studie lagen die Mortalitätsraten bei 11/648 (1,7 %) unter Donepezilhydrochlorid 5 mg und 0/326 (0 %) unter Placebo. Die kombinierte Mortalitätsrate für die drei VaD-Studien in der Donepezilhydrochlorid-Gruppe (1,7 %) war zah-



lenmäßig höher als in der Placebo-Gruppe (1,1 %), jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Die Mehrheit der Todesfälle bei den mit Donepezilhydrochlorid oder Placebo behandelten Patienten scheint auf verschiedenen vaskulären Gründen zu basieren, was in dieser älteren Population mit zugrundeliegender Gefäßkrankheit zu erwarten ist. Eine Analyse aller schweren nicht tödlich und tödlich verlaufenden vaskulären Ereignisse zeigte keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens in der Donepezilhydrochlorid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. In gepoolten Studien zur Alzheimer-Demenz (n = 4146) und wenn diese Alzheimer-Studien mit anderen Demenz-Studien gepoolt waren, einschließlich Studien zur vaskulären Demenz (insgesamt n = 6888), überstieg die Mortalität in der Placebo-Gruppe zahlenmäßig die in den Donepezilhydrochlorid-Gruppen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten hemmen beim Menschen nicht den Metabolismus von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin. Der Metabolismus von Donepezilhydrochlorid wird durch gleichzeitige Verabreichung von Digoxin oder Cimetidin nicht beeinflusst. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass am Metabolismus von Donepezil die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und in geringerem Ausmaß 2D6 beteiligt sind. *In vitro* durchgeführte Arzneimittelinteraktionsstudien zeigten, dass Ketoconazol und Chinidin, die CYP3A4- bzw. 2D6-Inhibitoren sind, den Metabolismus von Donepezil hemmen. Deshalb könnten diese und andere CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B. Itraconazol und Erythromycin, sowie CYP2D6-Inhibitoren, wie z. B. Fluoxetin, den

Metabolismus von Donepezil hemmen. In einer Studie mit gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol die mittleren Konzentrationen von Donepezil um etwa 30 %. Enzyminduktoren, wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol, können die Donepezil-Spiegel senken. Da die Größenordnung des inhibierenden oder induzierenden Effekts nicht bekannt ist, ist bei der Anwendung solcher Arzneimittelkombinationen Vorsicht geboten. Donepezilhydrochlorid kann Wechselwirkungen mit anticholinerg wirkenden Arzneimitteln haben. Möglich ist auch eine synergistische Aktivität bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln wie Succinylcholin, anderen neuromuskulären Blockern sowie cholinergen Agonisten oder Betablockern mit Wirkungen auf die kardiale Erregungsleitung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Donepezil sollte in der Schwangerschaft nicht ohne eindeutige Notwendigkeit verwendet werden.

Stillzeit

Donepezil geht bei Ratten in die Milch über. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Studien mit stillenden Frauen wurden nicht durchgeführt. Deshalb dürfen Frauen während der Behandlung mit Donepezil nicht stillen.

Fertilität

Einflüsse von Donepezil auf die Fertilität beim Menschen sind nicht bekannt. Bei Ratten wurden keine Einflüsse festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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. Eine Demenz kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Außerdem kann Donepezil Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe hervorrufen, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhung. Der behandelnde Arzt sollte bei mit Donepezil behandelten Patienten routinemäßig beurteilen, ob diese in der Lage sind, weiterhin aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder komplizierte Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen, die häufiger als in Einzelfällen angegeben wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Folgende Häufigkeiten werden zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Siehe Tabelle unten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

Systemorganklasse	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Erkältung			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen** Agitation** Aggressives Verhalten**			
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope* Schwindel Schlaflosigkeit	Krampfanfall*	Extrapyramidale Symptome	malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)
Herzerkrankungen			Bradykardie	SA-Block AV-Block	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit	Erbrechen Abdominale Beschwerden	Gastrointestinale Blutung Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre		
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörung einschließlich Hepatitis***	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Pruritus			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe			Rhabdomyolyse****
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz			

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3



Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Kopfschmerzen	Müdigkeit Schmerzen			
Untersuchungen			Geringe Erhöhung der Kreatinkinase- Serumkonzentration im Muskel		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Unfall			

* Bei der Untersuchung von Patienten auf Synkopen oder Krampfanfälle sollte die Möglichkeit eines AV-Blocks oder verlängerter Sinuspausen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

** Berichte über Halluzinationen, Agitation und aggressives Verhalten waren nach Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung reversibel.

*** Bei nicht erklärbarer Leberfunktionsstörung sollte das 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.

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Die geschätzte mittlere letale Dosis von Donepezilhydrochlorid nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis an Mäuse und Ratten beträgt 45 bzw. 32 mg/kg oder das ca. 225- bzw. 160fache der beim Menschen empfohlenen Höchstdosis von 10 mg pro Tag. Bei Tieren wurden dosisabhängige Anzeichen einer cholinergen Stimulation beobachtet, die eine verminderte Spontanbewegung, Bauchlage, schwankenden Gang, Tränenfluss, klonische Krämpfe, Atemdepression, Speichelfluss, Miosis, Faszikulationen und eine verminderte Körperoberflächentemperatur einschlossen. Eine Überdosierung mit Cholinesterase-Inhibitoren kann zu einer cholinergen Krise führen, die durch starke Übelkeit, Erbrechen, Speichelfluss, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, Atemdepression, Kollaps und Krampfanfälle gekennzeichnet ist. Zunehmende Muskelschwäche ist eine Möglichkeit und kann zum Tod führen, wenn die Atemmuskulatur betroffen ist. Wie bei jeder Überdosierung sollten allgemein unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. Tertiäre Anticholinergika wie Atropin können als Antidot bei einer Donepezil-Überdosierung eingesetzt werden. Empfohlen wird die intravenöse Gabe von Atropinsulfat, das bis zum Eintreten der Wirkung titriert wird: eine Anfangsdosis von 1,0 bis 2,0 mg i. v. und weitere Gaben entsprechend dem klinischen Ansprechen. Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Cholinomimetika zusammen mit quaternären Anticholinergika wie Glycopyrrolat wurden atypische Reaktionen von Blutdruck und Herzfrequenz beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten mittels Dialyse (Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Hämofiltration) entfernt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Psychoanaleptika, Antidementiva, Cholinesterasehemmer

ATC-Code: N06DA02.

Donepezilhydrochlorid ist ein spezifischer und reversibler Hemmstoff der Acetylcholinesterase, der im Gehirn überwiegen den Cholinesterase. Donepezilhydrochlorid hemmt in vitro dieses Enzym über 1000-mal stärker als die Butyrylcholinesterase, ein Enzym, das vor allem außerhalb des zentralen Nervensystems vorkommt.

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, die an klinischen Studien teilnahmen, führten tägliche Einmaldosen von 5 mg oder 10 mg Donepezil zu einer Hemmung der nach der Verabreichung gemessenen Acetylcholinesteraseaktivität im Steady-state (gemessen in Erythrozytenmembranen) von 63,6 % bzw. 77,3 %. Die Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) durch Donepezilhydrochlorid in roten Blutkörperchen korreliert nachweislich mit Änderungen in der ADAS-cog, einer empfindlichen Skala zur Untersuchung bestimmter Aspekte der kognitiven Leistungsfähigkeit. Ob Donepezilhydrochlorid den Verlauf der zugrunde liegenden Neuropathologie beeinflussen kann, wurde nicht untersucht. Deshalb kann nicht davon ausgegangen werden, dass Donepezil einen Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung hat.

Die Wirksamkeit der Behandlung mit Donepezil wurde in vier placebokontrollierten Studien untersucht; davon hatten zwei Studien eine Dauer von 6 Monaten und zwei Studien eine Dauer von 1 Jahr.

In der 6-monatigen klinischen Studie wurde bei Abschluss der Behandlung mit Donepezil eine Kombination von drei Wirksamkeitskriterien ausgewertet: ADAS-Cog (ein Messinstrument für die kognitive Leistungsfähigkeit), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (ein Messinstrument für die globale Funktionsfähigkeit) und Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (ein Messinstrument für die Alltagskompetenz im sozialen und häuslichen Bereich, bei Hobbys sowie bei der Selbstversorgung).

Als Responder auf die Behandlung galten diejenigen Patienten, welche die unten aufgeführten Kriterien erfüllten.

Response = Verbesserung in der ADAS-Cog um mindestens 4 Punkte
Keine Verschlechterung des CIBIC
Keine Verschlechterung der Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale.

	% Response	
	behandelte Patienten- gruppe n = 365	auswertbare Patienten- gruppe n = 352
Placebogruppe	10 %	10 %
Donepezil- 5-mg-Gruppe	18 %*	18 %*
Donepezil- 10-mg-Gruppe	21 %*	22 %**

* p < 0,05

** p < 0,01

Donepezil führte zu einem dosisabhängigen statistisch signifikanten Anstieg des Prozentsatzes der Patienten, die als Responder definiert waren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Maximale Plasmaspiegel wurden etwa 3 bis 4 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Die Plasmakonzentrationen und die Fläche unter der Kurve steigen dosisproportional an. Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 70 Stunden, so dass bei wiederholter einmal täglicher Verabreichung langsam der Steady-state erreicht wird. Ein näherungsweise Steady-state wird innerhalb von 3 Wochen nach Therapiebeginn erreicht. Nach Erreichen des Steady-state verändert sich die Plasmakonzentration von Donepezilhydrochlorid und die entsprechende pharmakodynamische Aktivität im Tagesverlauf nur noch wenig.

Die Resorption von Donepezilhydrochlorid wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt.

Verteilung:

Donepezilhydrochlorid wird 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 verschiedenen Körpergeweben



wurde nicht endgültig untersucht. Jedoch wurden in einer Studie zum Massengleichgewicht bei gesunden männlichen Probanden 240 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg mit ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid etwa 28 % des Markers nicht wiedergefunden. Dies lässt darauf schließen, dass Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten möglicherweise länger als 10 Tage im Körper verbleiben.

Biotransformation/Elimination:

Donepezilhydrochlorid wird sowohl in unveränderter Form im Urin ausgeschieden als auch durch das Cytochrom-P450-System zu mehreren Metaboliten abgebaut, von denen nicht alle identifiziert sind. Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg mit ¹⁴C-markiertem Donepezilhydrochlorid stammte die Radioaktivität im Plasma, angegeben als Prozentsatz der verabreichten Dosis, in erster Linie von unverändertem Donepezilhydrochlorid (30 %), 6-O-Desmethyl-Donepezil (11 % – der einzige Metabolit mit ähnlicher Aktivität wie Donepezilhydrochlorid), Donepezil-cis-N-Oxid (9 %), 5-O-Desmethyl-Donepezil (7 %) und vom Glucuronidkonjugat von 5-O-Desmethyl-Donepezil (3 %). Etwa 57 % der verabreichten Gesamtmenge an Radioaktivität wurden im Urin (17 % als unverändertes Donepezil) und 14,5 % in den Fäzes wiedergefunden. Dies lässt darauf schließen, dass die primären Ausscheidungswege die Biotransformation und die Ausscheidung im Urin sind. Es gibt keine Hinweise auf einen enterohepatischen Kreislauf von Donepezilhydrochlorid und/oder eines seiner Metaboliten. Die Plasmakonzentration von Donepezil nimmt mit einer Halbwertszeit von etwa 70 Stunden ab. Weder Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit noch Raucherstatus haben einen klinisch signifikanten Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Donepezilhydrochlorid. Die Pharmakokinetik von Donepezil wurde weder bei gesunden älteren Personen noch bei Patienten mit Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz speziell untersucht. Jedoch stimmen die mittleren Plasmaspiegel bei Patienten eng mit denen bei gesunden jungen Probanden überein.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung waren die Steady-state-Konzentrationen von Donepezil erhöht: die mittlere AUC lag um 48 % und die mittlere C_{max} um 39 % (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Umfangreiche tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass diese Verbindung außer den beabsichtigten pharmakologischen Wirkungen aufgrund der Aktivität als cholinerg Stimulator nur wenige andere Wirkungen hat (siehe Abschnitt 4.9). Donepezil erwies sich in Mutationstests an Bakterien- und Säugerzellen als nicht mutagen. In vitro wurden bei eindeutig zelltoxischen Konzentrationen, die über dem 3000-Fachen der Plasmakonzentrationen im Steady-state lagen, klastogene Wirkungen beobachtet. Im Maus-Mikronukleus-Modell in vivo wurden keine klastogenen oder anderen genotoxischen Wirkungen festgestellt. In Langzeitstudien zur Kanzerogenität bei Ratten oder Mäusen fand sich kein Hinweis auf ein onkogenes Potenzial.

Donepezilhydrochlorid hatte bei Ratten keine Wirkung auf die Fertilität und war bei Ratten oder Kaninchen nicht teratogen; es hatte jedoch einen geringfügigen Effekt auf Totgeburten und das frühe Überleben der Jungtiere, wenn die Substanz trächtigen Ratten in einer dem 50-Fachen der Dosis beim Menschen entsprechenden Dosierung verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat (Ph. Eur.)
Hyprolose
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenüberzug:
Hypromellose
Talkum
Macrogol 6000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Donepegamma® 5 mg Filmtabletten

Al/PVC-PE-PVdC Blisterpackungen mit 28, 56 oder 98 Filmtabletten oder AL/PVC Blisterpackungen mit 28, 56 oder 98 Filmtabletten.

Donepegamma® 10 mg Filmtabletten

Al/PVC-PE-PVdC Blisterpackungen mit 28, 56 oder 98 Filmtabletten oder AL/PVC Blisterpackungen mit 28, 56 oder 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

Inhaber der Zulassung:
Wörlag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Tel.: +49 (0)7031 62 04-0
Fax: +49 (0)7031 62 04-620
E-mail: info@woerwagpharma.com

Mitvertrieb:
AAA-Pharma GmbH
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Telefon: 0800/ 00 04 433
Fax: 0800/ 00 04 434
E-Mail: info@aaa-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

86325.00.00
86326.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.11.2011

10. STAND DER INFORMATION

10/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt