Donepezil-Elpen 10 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Donepezil-Elpen 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Enthält 183,5 mg Lactose/Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
Donepezil-Elpen 10 mg sind gelbe runde Tabletten.

Donepezil-Elpen Filmtabletten sollten nicht geteilt werden.
Die Tabletten sollten unzerkaut geschluckt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Donepezil-Elpen Filmtabletten werden zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene/ältere Patienten
Die Behandlung wird mit einer Dosis von 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 Donepezilhydrochlorid erreicht werden. Nach einer einmonatigen klinischen Beurteilung der Behandlung mit 5 mg pro Tag kann die Dosis von Donepezil-Elpen 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 Behandlung der Alzheimer-Demenz erfahrenen Arzt begonnen und beobachtet werden. Die Diagnose sollte gemäß anerkannten Richtlinien (z. B. DSM IV, ICD 10) gestellt werden. Eine Therapie mit Donepezil sollte nur begonnen werden, wenn der Patient eine Bezugsperson hat, die die regelmäßige Arzneimitteleinnahme 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-Elpen beobachtet.

Kinder und Jugendliche
Donepezil-Elpen wird zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung
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.

Art der Anwendung
Donepezil-Elpen Tabletten sollten am Abend kurz vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

Bei Schlafstörungen einschließlich abnormer Träume, Albträume oder Schlaflosigkeit (siehe Abschnitt 4.8) kann die morgendliche Einnahme von Donepezil-Elpen 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-Elpen bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz, anderen Formen der Demenz oder anderen Gedächtnisstörungen (z. B. altersbedingter kognitiver Abbau) wurde nicht untersucht.

Anästhesie
Da es sich bei Donepezil-Elpen 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 Wirkung können Cholinesterase-Hemmer vagotone Wirkung auf die Herzfrequenz ausüben (z. B. Bradykardie). Die Möglichkeit dieser Wirkung 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 Tabletten durchgeführte klinische Studien zeigten jedoch im Vergleich mit Placebo keine erhöhte Inzidenzrate peptischer Ulcera oder gastrointestinaler Blutungen.

Urogenitaltrakt
Auch wenn dies in klinischen Studien mit Donepezil nicht beobachtet wurde, können Cholinomimetika zu Blasenentleerungsstörungen führen.

Neurologische Erkrankungen
Krampfanfälle: Man nimmt an, dass Cholinomimetika möglicherweise generalisierte Krämpfe auslösen. Allerdings kann die Anfallsaktivität auch eine Manifestation der Alzheimer Krankheit darstellen.

Cholinomimetika können möglicherweise extrapyramidale Symptome verschlimmern 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.

Pulmonale Erkrankungen
Aufgrund ihrer cholinomimetischen Wirkung sollten Cholinesterasehemmer mit Vorsicht Patienten mit einer asthmatischen Vorerkrankung oder einer obstruktiven Lungenerkrankung verschrieben werden.

Die gemeinsame Gabe von Donepezil-Elpen mit anderen Acetylcholinesterase-Hemmern sowie Agonisten oder Antagonisten des cholinergen Systems sollte vermieden werden.

Schwere Leberinsuffizienz
Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen nicht vor.

Mortalität in klinischen Studien zur vaskulären Demenz
Drei klinische Studien mit einer Laufzeit von sechs Monaten wurden durchgeführt, um Personen zu untersuchen, die den NINDS-AIREN-Kriterien einer wahrscheinlichen

oder möglichen vaskulären Demenz (VaD) entsprachen. Die NINDS-AIREN-Kriterien sind dazu bestimmt, Patienten zu identifizieren, deren Demenz allein auf vaskulären Ursachen begründet zu sein scheint und um Patienten mit Alzheimer-Krankheit auszuschließen. In der ersten Studie betrug die Mortalitätsrate 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 betrug die Mortalitätsrate 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 betrug die Mortalitätsrate 11/648 (1,7 %) unter Donepezilhydrochlorid 5 mg, und 0/326 (0 %) unter Placebo. Die Gesamt-Mortalitätsrate der drei VaD-Studien betrug in der mit Donepezilhydrochlorid behandelten Gruppe (1,7 %) und war zahlenmäßig höher als in der Gruppe unter Placebo (1,1 %). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Mehrzahl der Todesfälle der Patienten, die entweder Donepezilhydrochlorid oder Placebo einnahmen, schien sich aus verschiedenen vaskulärbedingten Ursachen zu ergeben, die bei dieser Population älterer Patienten mit einer zugrunde liegenden vaskulären Erkrankung zu erwarten waren. Eine Analyse aller schwerwiegenden, nicht tödlich und tödlich verlaufenden vaskulären Ereignisse zeigte keinen Unterschied in der Auftrittsrate von der mit Donepezilhydrochlorid behandelten Gruppe im Vergleich zur Gruppe unter Placebo.

In gepoolten Studien zur Alzheimer-Krankheit (n = 4146), und wenn diese Studien zur Alzheimer-Krankheit mit anderen Studien zur Demenz einschließlich mit Studien zur vaskulären Demenz (n = 6888) gepoolt wurden, überstieg die Mortalität in der Gruppe unter Placebo zahlenmäßig die in den mit Donepezilhydrochlorid behandelten Gruppen.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Donepezil-Elpen nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Donepezilhydrochlorid und/oder irgendeiner seiner Metaboliten hemmen beim Menschen nicht den Metabolismus von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin. Der Metabolismus von Donepezilhydrochlorid wird nicht von einer gleichzeitigen Gabe von Digoxin oder Cimetidin beeinflusst. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass die Cytochrom P450 Isoenzyme 3A4 und zu einem geringeren Ausmaß 2D6 beim Metabolismus von Donepezil beteiligt sind. In-vitro-Untersuchungen zu Wechselwirkungen des Arzneimittels haben gezeigt, dass Ketoconazol und Quinidin, CYP3A4- bzw. 2D6-Hemmer, den Metabolismus von Donepezil hemmen. Deshalb können diese und andere CYP3A4-Hemmer wie z. B. Itraconazol und Erythromycin sowie CYP2D6-Hemmer wie z. B. Fluoxetin den Metabolismus von Donepezil hemmen. In einer Studie an gesunden Probanden erhöhte Ketoconazol die mittlere Donepezil-Konzentration um ungefähr 30 %. Enzyminduktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol können den Donepezil-Spiegel reduzieren.

Da das Ausmaß des hemmenden oder auslösenden Effekts unbekannt ist, sollte die Kombination solcher Medikamente mit Vorsicht angewendet werden. Donepezilhydrochlorid verfügt über das Potenzial, die Wirkung anderer anticholinerger Arzneimittel zu beeinflussen. Möglicherweise ergibt sich aus einer Begleittherapie mit Medikamenten wie z. B. Succinylcholin, anderen neuromuskulären Blockern oder cholinergen Agonisten oder Beta-Blockern mit einer Wirkung auf die Erregungsleitungen des Herzens eine synergistische Wirkung.

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 über 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, sollten Donepezil-Elpen Tabletten nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden.

Stillzeit
Donepezil geht in die Milch von Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid beim Menschen in die Milch 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 bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Alzheimer-Demenz kann die Verkehrstüchtigkeit verschlechtern oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Außerdem kann Donepezil vor allem bei Einleitung der Behandlung oder bei Erhöhung der Dosis Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe auslösen. Der behandelnde Arzt sollte die weiterhin bestehende Verkehrstüchtigkeit sowie die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten unter Donepezil regelmäßig überprüfen.

4.8 Nebenwirkungen

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

Nachfolgend werden außer in Einzelfällen berichtete Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und nach Häufigkeiten genannt.

Die Häufigkeiten werden folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3.

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: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die geschätzte mittlere letale Dosis von Donepezilhydrochlorid beträgt nach der Gabe einer einzelnen oralen Dosis bei Mäusen und Ratten 45 bzw. 32 mg/kg oder ungefähr das 225-fache bzw. 160-fache der maximal empfohlenen humanen Dosis von 10 mg pro Tag. Dosisbedingte Anzeichen einer cholinergen Stimulation wurden bei Tieren beobachtet. Dazu gehörten reduzierte spontane Bewegungen, Bauchlage, schwankender Gang, Tränensekretion, klonische Krampfanfälle, Atemdepression, Speichelbildung, Miosis, Faszikulation und eine niedrigere Oberflächentemperatur des Körpers.

Eine Überdosierung mit Cholinesterase-Hemmern kann zu einer cholinergen Krise führen, die durch starke Übelkeit, Erbrechen, Speichelbildung, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, Atemdepression, Kollaps und Krampfanfälle gekennzeichnet ist. Es besteht die Möglichkeit einer gesteigerten Muskelschwäche, die zum Tod führen kann, wenn die Atemmuskulatur betroffen ist.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Erkältung				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie				
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen** Agitiertheit** Aggressives Verhalten** Ungewöhnliche Träume und Albträume**				Gesteigerte Libido, Hypersexualität
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope* Schwindel Schlaflosigkeit	Krampfanfälle*	Extrapyramidale Symptome	Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
Herzerkrankungen			Bradykardie	Sinuatrialer Block Atrioventrikulärer Block		Polymorphe ventrikuläre Tachykardie, einschließlich Torsade de Pointes; verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit	Erbrechen Erkrankungen des Abdomens	Gastrointestinale Blutungen Magengeschwüre und Geschwüre des Zwölffingerdarms Hypersalivation			
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen einschließlich einer Hepatitis***		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Pruritus				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe			Rhabdomyolyse****	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Kopfschmerzen	Müdigkeit Schmerzen				
Untersuchungen			Geringfügiger Anstieg der Konzentration von Muskelkreatinkinase im Serum			
Verletzungen und Vergiftungen		Unfall einschließlich Stürzen				

* Bei der Untersuchung dieser Patienten auf Synkopen oder Krampfanfälle sollte die Möglichkeit eines Herzblocks oder einer langen Sinuspause in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

** Zuvor berichtete Halluzinationen, ungewöhnliche Träume, Albträume, Agitiertheit und aggressives Verhalten gingen nach Reduzierung der Dosis oder Absetzen der Therapie zurück.

*** In Fällen nicht geklärter Leberfunktionsstörungen sollte ein Absetzen von Donepezil-Elpen 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.

Wie bei allen anderen Überdosierungen sollten allgemeine Unterstützungsmaßnahmen zur Anwendung kommen. Tertiäre Anticholinergika, wie z. B. Atropin, können als Gegenmittel bei einer Überdosierung mit Donepezil-Elpen angewendet werden. Es wird empfohlen, die intravenöse Gabe von Atropinsulfat bis zum Eintritt der Wirksamkeit zu titrieren: eine Initialdosis von 1,0 bis 2,0 mg i. v. und nachfolgende Dosen in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen. Atypische Reaktionen des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden bei der gleichzeitigen Gabe von anderen Cholinomimetika mit quaternären Anticholinergika, wie z. B. Glycopyrrolat, berichtet. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten durch Dialyse (Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Hämofiltration) eliminiert werden können.

Donepezil-Elpen 10 mg Filmtabletten

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidementiva; Cholinesterasehemmer
ATC-Code: N06DA02

Wirkmechanismus
Donepezilhydrochlorid ist ein spezifischer und reversibler 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 an Patienten mit Alzheimer-Demenz bewirkte eine tägliche Einzeldosis Donepezil von 5 mg oder 10 mg bei Messungen nach der Verabreichung im Steady-State eine Hemmung der Aktivität der Acetylcholinesterase von 63,6 % bzw. 77,3 % (gemessen an den Erythrozytenmembranen). Es konnte gezeigt werden, dass die Hemmung von Acetylcholinesterase (AChE) in den Erythrozyten durch Donepezilhydrochlorid mit einer Veränderung des ADAS-Cog korreliert, einer empfindlichen Skala zur Untersuchung ausgewählter Aspekte der Gedächtnisleistung. Das Potenzial von Donepezilhydrochlorid, den Verlauf der zugrunde liegenden Neuropathologie zu beeinflussen, wurde nicht untersucht. Daher kann nicht angenommen werden, dass Donepezil das Fortschreiten der Erkrankung beeinflusst.

Die Wirksamkeit einer Behandlung der Alzheimer-Demenz mit Donepezil wurde in vier placebokontrollierten Studien untersucht (zwei Studien mit einer Laufzeit von sechs Monaten und zwei Studien mit einer Laufzeit von einem Jahr).

In der Studie mit einer Laufzeit von sechs Monaten wurde eine Analyse aus den Ergebnissen der Behandlung mit Donepezil erstellt, indem drei Wirksamkeitskriterien kombiniert wurden: das ADAS-Cog (ein Maß für die kognitive Leistung), CICIB-plus (Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input – ein Maß für die Globalfunktion) und ADL (Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale – ein Maß für die Funktionsfähigkeit in der Gesellschaft, zu Hause, bei Hobbys und persönlicher Pflege zurechtzukommen).

Als Ansprechen auf die Therapie wurde gewertet, wenn die Patienten die nachfolgenden Kriterien erfüllten:

Response = Verbesserung im ADAS-Cog um mindestens vier Punkte
Keine Verschlechterung im CIBIC +
Keine Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)
anhand der Subskala der Clinical Dementia Rating Scale.

	Response (in %)	
	Intent-to-Treat-Population n = 365	Auswertbare Population n = 352
Placebo-Gruppe	10 %	10 %
Donepezil 5 mg-Gruppe	18 %*	18 %*
Donepezil 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 ungefähr 3 bis 4 Stunden nach der oralen Gabe erzielt. Plasmakonzentrationen und die Fläche unter der Kurve erhöhen sich in dosisproportionaler Weise. Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 70 Stunden, sodass bei mehrmaliger, einmal täglicher Gabe allmählich ein Steady-State erreicht wird. Ein annähernder Steady-State wird innerhalb von drei Wochen nach Therapiebeginn erreicht. Nach Erreichen des Steady-State lassen sich für die Plasmakonzentrationen von Donepezilhydrochlorid und seine pharmakodynamische Aktivität nur geringe Schwankungen im Tagesverlauf feststellen. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption von Donepezilhydrochlorid.

Verteilung
Donepezilhydrochlorid wird zu ungefähr 95 % an humane Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten 6-O-Desmethyldonepezil ist nicht bekannt. Die Verteilung von Donepezilhydrochlorid in den verschiedenen Körpergeweben wurde nicht abschließend untersucht. In einer Massenbilanzstudie an gesunden männlichen Probanden wurde jedoch 240 Stunden nach der Verabreichung einer 5-mg-Einzeldosis von ^{14}C-markiertem Donepezilhydrochlorid etwa 28 % der Dosis noch nicht ausgeschieden. Dies deutet darauf hin, dass Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten für mehr als 10 Tage im Körper verweilen können.

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 ^{14}C-markierten Donepezilhydrochlorid lag die Plasmaradioaktivität, ausgedrückt als Prozentsatz der verabreichten Dosis, in erster Linie als unverändertes Donepezilhydrochlorid vor (30 %), 6-O-Desmethyldonepezil (11 % – der einzige Metabolit, der eine dem Donepezilhydrochlorid ähnliche Aktivität zeigt), Donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-Desmethyldonepezil (7 %) und das Glucuronidkonjugat von 5-O-Desmethyldonepezil (3 %). Ungefähr 57 % der gesamten verabreichten Radioaktivität wurden aus dem Urin (17 % als unverändertes Donepezil) und 14,5 % aus den Fäzes wiedergewonnen. Dies lässt den Schluss zu, 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.

Die Plasmakonzentrationen von Donepezil nehmen mit einer Halbwertszeit von ungefähr 70 Stunden ab.

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

Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz zeigten sich erhöhte Donepezil-Konzentrationen im Steady-State; die mittlere AUC war um 48 %, und die mittlere c_{max} um 39 % erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Breit angelegte Tests an Versuchstieren zeigten, dass dieser Wirkstoff nur wenige Wirkungen ausübt, die von den beabsichtigten pharmakologischen Wirkungen abweichen und die mit der 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 Plasma-Konzentrationen im Steady state. Im Mäuse-Mikronukleus-Modell in vivo wurden keine klastogenen oder andere gentoxische Effekte beobachtet. Langzeit-Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen erbrachten keine Hinweise auf ein onkogenes Potential.
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
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Donepezil-Elpen 10 mg Filmtabletten

Filmüberzug
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Macrogolstearat (Ph.Eur.) (Typ I)
Titandioxid (E171)
Eisenoxidgelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Folie/Aluminiumfolie-Blisterpackung

Packungsgrößen:
28 Tabletten
56 Tabletten
98 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
95 Marathonos Ave.
19009 Pikermi, Attica
Griechenland

Mitvertrieb

ELPEN Pharma GmbH
Bismarckstr. 63
12169 Berlin
Tel.: 030-797 40 40-0
Fax: 030-797 40 40-17
E-Mail: info@elpen-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

81493.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.06.2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.11.2016

10. STAND DER INFORMATION

09 November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt