

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Donepezilhydrochlorid Bluefish 5 mg Filmtabletten
Donepezilhydrochlorid Bluefish 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 mg:

Jede Tablette enthält Donepezilhydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 5 mg Donepezilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 98,00 mg Lactose-Monohydrat

10 mg:

Jede Tablette enthält Donepezilhydrochlorid 1 H₂O, entsprechend 10 mg Donepezilhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 196,00 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

5 mg: Weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von etwa 7,14 mm und abgeschrägten Kanten, die auf einer Seite die Prägung "5" tragen und auf der anderen Seite eine glatte Oberfläche aufweisen.

10 mg: Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von etwa 8,73 mm, die auf einer Seite die Prägung "10" tragen und auf der anderen Seite eine glatte Oberfläche aufweisen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Donepezilhydrochlorid Bluefish ist indiziert zur symptomatischen Behandlung von leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene/ältere Patienten:

Die Behandlung wird mit 5 mg/Tag (einmal tägliche Gabe) begonnen. Bei Schlafstörungen einschließlich abnormer Träume, Albträume oder Schlaflosigkeit (siehe Abschnitt 4.8) kann die morgendliche Einnahme von Donepezil Bluefish in Erwägung gezogen werden. Die Dosis von 5 mg/Tag sollte mindestens einen Monat lang beibehalten werden, um das initiale klinische Ansprechen auf die Behandlung beurteilen zu können und Steady-State-Konzentrationen von Donepezilhydrochlorid zu erreichen. Nach einer klinischen Beurteilung der Behandlung mit 5 mg/Tag nach einem Monat kann die Dosis auf 10 mg/Tag Donepezilhydrochlorid Bluefish (einmal tägliche Gabe) erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10 mg/Tag. Dosierungen über 10 mg/Tag, 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 dem Patienten eine Bezugsperson zur Verfügung steht, die die regelmäßige Arzneimittelleinnahme überwacht. Eine Erhaltungstherapie kann so lange fortgeführt werden, solange sich ein therapeutischer Nutzen für den Patient feststellen lässt. Der klinische Nutzen von Donepezil sollte daher regelmäßig neu bewertet werden. Bei Hinweisen darauf, dass kein therapeutischer Nutzen mehr gegeben ist, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Das individuelle Ansprechen auf Donepezil ist nicht voraussagbar.

Nach Abbruch der Behandlung w zeigt sich ein allmählicher Rückgang der positiven Effekte von Donepezilhydrochlorid Bluefish.

Kinder und Jugendliche

Donepezil Bluefish wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung

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

Aufgrund der möglicherweise erhöhten Exposition bei leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2), sollte eine Dosissteigerung in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit erfolgen.

Es liegen keine Daten über Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung vor.

Art der Anwendung

Donepezilhydrochlorid Bluefish sollte am Abend kurz vor dem Schlafengehen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Donepezilhydrochlorid, Piperidinderivaten oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Donepezilhydrochlorid Bluefish bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz, anderen Störungen der Gedächtnisleistung (z.B. altersbedingtem kognitiven Leistungsabfall) wurde nicht untersucht.

Anästhesie: Es ist damit zu rechnen, dass Donepezilhydrochlorid Bluefish, ein Cholinesterase-Hemmer, die muskelentspannende Wirkung von Muskelrelaxantien vom Succinylcholin-Typ während einer Narkose verstärkt.

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 „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: Patienten mit erhöhtem Ulkusrisiko, z. B. Patienten mit Ulkuskrankheit in der Anamnese oder solche mit gleichzeitiger Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs), sollten auf entsprechende Symptome überwacht werden. In klinischen Studien mit Donepezilhydrochlorid zeigten sich jedoch im Vergleich mit Placebo keine erhöhte Inzidenz peptischer Ulcera oder gastrointestinaler Blutungen.

Urogenitalsystem: Cholinergika können Blasenentleerungsstörungen verursachen, obwohl in den klinischen Studien mit Donepezil solche Wirkungen nicht beobachtet wurden.

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 potenziell lebensbedrohlichen Zustand, charakterisiert durch Hyperthermie, Muskelsteifigkeit, autonome 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 ein akutes Nierenversagen sein. Wenn ein Patient Symptome eines MNS entwickelt oder unerklärbar hohes Fieber ohne eine zusätzliche klinische Manifestation des MNS zeigt, muss die Behandlung abgebrochen werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Donepezilhydrochlorid Bluefish 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 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 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 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 Donepezilhydrochlorid-Gruppe.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Donepezilhydrochlorid Bluefish nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Donepezilhydrochlorid und/oder dessen Metaboliten hemmen beim Menschen nicht den Stoffwechsel von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin. Der Stoffwechsel von Donepezilhydrochlorid wird durch 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.

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.

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 ausreichenden Daten über die Anwendung von Donepezil bei schwangeren Frauen vor.

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

Donepezilhydrochlorid Bluefish sollte, wenn nicht unbedingt notwendig, 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 Muttermilch übergeht, und es gibt keine Studien an stillenden Frauen. Daher sollten Frauen, die Donepezil einnehmen, nicht stillen.

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.

Eine Demenz kann zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, führen. Zudem 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.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Muskelkrämpfe, Ermüdung, 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 ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Gewöhnliche Erkältung				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie				
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen** Agitiertheit** Aggressives Verhalten** abnorme Träume und Alpträume**				Gesteigerte Libido, Hypersexualität

Erkrankungen des Nervensystems		Synkope* Schwindelgefühl Schlaflosigkeit	Krampfanfälle*	Extrapyramidale Symptome	Malignes neuroleptisches Syndrom	Pleurothotonus (Pisa-Syndrom)
Herzerkrankungen			Bradykardie	Sinuatraler 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 Hämorrhagie Gastrische und duodenale Ulzerationen Verstärkter Speichelfluss			
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörung einschließlich Hepatitis***		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag Pruritis				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe			Rhabdomyolyse****	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Kopfschmerz	Müdigkeit Schmerz				
Untersuchungen			Geringe Erhöhung der Muskel-Kreatinkinase im Serum			

Verletzung, Vergiftung 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, abnorme Träume, Albträume, Agitiertheit und aggressives Verhalten waren nach Dosisreduzierung oder Absetzen der Behandlung reversibel.

*** In Fällen nicht erklärbarer Leberfunktionsstörung sollte ein Absetzen von Donepezilhydrochlorid Bluefish 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die geschätzte mittlere letale Dosis von Donepezilhydrochlorid nach Verabreichung einer einzelnen oralen Dosis an Mäusen und Ratten lag bei 45 bzw. 32 mg/kg oder etwa dem 225- bzw. 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 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.

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

Bei anderen Cholinomimetika wurden atypische Reaktionen des Blutdrucks und der Herzfrequenz beobachtet, wenn diese gleichzeitig mit quaternären Anticholinergika wie

z. B. Glycopyrrolat angewendet wurden. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid und/oder dessen Metaboliten durch Dialyse (Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Hämofiltration) entfernt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidementiva; Cholinesterasehemmer
ATC-Code: N06DA02

Wirkmechanismus

Bei Donepezilhydrochlorid handelt es sich um einen spezifischen und reversiblen Inhibitor der Acetylcholinesterase, der im Gehirn überwiegenden Cholinesterase.

Donepezilhydrochlorid ist als Hemmer dieses Enzyms *in-vitro* 1000-mal stärker wirksam als bei der Hemmung der Butyrylcholinesterase, eines Enzyms, das in erster Linie außerhalb des zentralen Nervensystems vorkommt.

Alzheimer-Demenz

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 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 Donepezilhydrochlorid eine Wirkung auf das Fortschreiten der Erkrankung hat.

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

Nach einer der 6-monatigen Studien 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.

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	Auswertbare Population
	n = 365	n = 352
Placebo-Gruppe	10%	10%
Donepezilhydrochlorid Tabletten 5 mg-Gruppe	18%*	18%*
Donepezilhydrochlorid Tabletten 10 mg-Gruppe	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Maximale Plasmaspiegel werden etwa 3 bis 4 Stunden nach oraler Anwendung erreicht. Die Plasmakonzentrationen und die Fläche unter der Kurve steigen proportional zur Dosis an. Die terminale Halbwertszeit liegt etwa bei 70 Stunden, so dass die Verabreichung von je einer Tagesdosis über mehrere Tage langsam zu einem Steady-State führt. Ein näherungsweise Steady-State wird innerhalb von 3 Wochen nach Beginn der Therapie erreicht. Wenn der Steady-State einmal erreicht ist, zeigen die Donepezilhydrochlorid-Plasmakonzentrationen und die 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 an gesunden männlichen Probanden vorgenommenen 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 legt den Schluss nahe, dass Donepezilhydrochlorid und/oder dessen Metaboliten möglicherweise für mehr als 10 Tage im Körper verbleiben.

Biotransformation/Elimination:

Donepezilhydrochlorid wird sowohl mit dem Urin in unveränderter Form ausgeschieden als auch durch das Cytochrom P450-System zu mehreren Metaboliten verstoffwechselt, von denen nicht alle identifiziert wurden. Nach Gabe einer einmaligen Dosis von 5 mg ¹⁴C- markiertem Donepezilhydrochlorid lag die Plasmaradioaktivität, ausgedrückt als Prozentsatz der applizierten Dosis, in erster Linie als unverändertes Donepezilhydrochlorid vor (30 %), 6-O-Desmethyl-Donepezil (11 % - einziger Metabolit, der eine dem Donepezilhydrochlorid ähnliche Aktivität zeigt), Donepezil-cis-N-oxid (9 %), 5-O-Desmethyl-Donepezil (7 %) und das 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 Donepezilhydrochlorid 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 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.

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 3000-mal höher lagen als die Plasma-Konzentrationen im Steady state. Im Mäuse-Mikronukleus-Modell *in vivo* wurden keine klastogenen oder anderen gentoxischen 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 50fachen Humandosis verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Mikrokristalline Cellulose

Hyprolose (5.0 - 16.0% Hydroxypropoxy-Gruppen)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

5mg

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Talkum(E553b)

10 mg

Hypromellose (E464)

Macrogol 400

Talkum (E553b)

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

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

PVC/Aluminium-Blisterpackung und HDPE-Flasche mit Polypropylenverschluss und Versiegelung.

Packungsgrößen:

HDPE-Flasche: 100 Filmtabletten

Blisterpackungen:

5 mg: 7, 28, 56, 98, 119, 120 Filmtabletten

10 mg: 28, 56, 98, 119, 120 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
10028 Stockholm
Schweden

Mitvertrieb:
Bluefish Pharma GmbH
Im Leuschnerpark 4
64347 Griesheim
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Donepezilhydrochlorid Bluefish 5 mg Filmtabletten
84912.00.00

Donepezilhydrochlorid Bluefish 10 mg Filmtabletten
84913.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. August 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Oktober 2015

10. STAND DER INFORMATION

01.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig