# Donepezil-ratiopharm 5 mg-Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 5 mg Donepezil-Hydrochlorid, entsprechend 4,56 mg Donepezil.
***Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:*** Lactose-Monohydrat (59,724 mg Lactose pro Filmtablette).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette
***5 mg:***
Weiße bis naturweiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägtem Rand und Prägung „DN5“ auf einer Seite.
***10 mg:***
Gelb, runde bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägtem Rand und Prägung „DN10“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Donepezil-ratiopharm ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

***Erwachsene/Ältere Personen***
Die Behandlung wird mit 5 mg/Tag (Einmaldosis pro Tag) begonnen. Die Filmtabletten sollten am Abend, unmittelbar vor dem Schlafengehen, eingenommen werden. Die Dosierung von 5 mg pro Tag sollte mindestens einen Monat lang durchgeführt werden, um eine Beurteilung des frühesten klinischen Ansprechens auf die Behandlung und die Einstellung einer Steady-State- Konzentration von Donepezil zu ermöglichen. Nach einer klinischen Beurteilung der Behandlung mit 5 mg/Tag nach einem Monat kann die Dosis auf 10 mg/Tag (Einmaldosis pro Tag) erhöht werden. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 10 mg. Höhere Dosen als 10 mg/Tag wurden in klinischen Studien nicht untersucht.
Die Behandlung sollte durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der Alzheimer-Demenz hat. Die Diagnose sollte anhand anerkannter Richtlinien (z. B. DSM IV, ICD 10) gestellt werden. Eine Therapie mit Donepezil sollte nur begonnen werden, wenn eine Pflegekraft für die regelmäßige Überwachung der Arzneimitteleinnahme des Patienten verfügbar ist. Eine Erhaltungstherapie kann so lange fortgeführt werden, wie ein Therapienutzen für den Patienten besteht. Daher sollte der klinische Nutzen von Donepezil regelmäßig neu beurteilt werden. Bei Hinweisen darauf, dass kein therapeutischer Nutzen mehr gegeben ist, sollte ein Abbruch der Therapie erwogen werden. Das individuelle Ansprechen auf die Behandlung kann nicht vorhergesagt werden.
Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht realisierbar/praktikabel sind, stehen andere Stärken zur Verfügung.
Nach Absetzen der Behandlung kommt es zu einem allmählichen Rückgang der positiven Effekte von Donepezil.
***Nieren- und Leberfunktionsstörungen***
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann das gleiche Dosierungsschema verwendet werden, da die Clearance von Donepezil hierdurch nicht beeinträchtigt wird.
Wegen der möglicherweise erhöhten Exposition bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2) sollte die Dosis in Abhängigkeit von der individuellen Verträglichkeit erhöht werden. Für Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.
***Kinder und Jugendliche***
Die Anwendung von Donepezil ratiopharm bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Piperidinderivate 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 Demenz vom Alzheimer-Typ, anderen Formen der Demenz oder anderen Störungen der Gedächtnisleistung (z.B. altersbedingtem kognitiven Leistungsabfall) wurde nicht untersucht.
***Anästhesie***
Es ist damit zu rechnen, dass Donepezil als Cholinesterase-Inhibitor die Wirkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholin-Typ während einer Narkose verstärkt.
***Kardiovaskuläre Erkrankungen***
Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungsweise können Cholinesterase-Inhibitoren vagotone Wirkungen auf die Herzfrequenz (z. B. Bradykardie) ausüben. Diese Möglichkeit kann insbesondere bei Patienten mit ”Sick-Sinus-Syndrom”oder anderen supraventrikulären Erregungsleitungsstörungen des Herzens, wie z. B. sinuatrialem oder atrioventrikulärem Block von Bedeutung sein.

Es liegen Berichte über Synkopen und Krampfanfälle vor. Bei der Untersuchung solcher Patienten sollte die Möglichkeit eines Herzblocks oder einer verlängerten Sinuspause berücksichtigt werden.

***Gastrointestinale Erkrankungen***

Patienten mit erhöhtem Risiko für gastrointestinale Ulzera, z. B. Patienten mit Ulkusanamnese oder Patienten, die gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelt werden, sollten auf entsprechende Symptome überwacht werden.

In den klinischen Studien mit Donepezil ergab sich jedoch im Vergleich zu Plazebo keinen Anstieg der Inzidenz von Ulkuskrankheit oder gastrointestinalen Blutungen .

***Urogenitalsystem***

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

***Neurologische Störungen***

Krampfanfälle; Es wird angenommen, dass Cholinomimetika ein gewisses Potential für die Auslösung generalisierter Krampfanfälle aufweisen. Allerdings kann die Anfallsaktivität auch als Begleiterscheinung der Alzheimer-Krankheit auftreten.

Cholinomimetika können extrapyramidale Symptome verstärken oder auslösen.

***NMS (Neuroleptisches Malignes Syndrom)***

NMS ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung und durch Hyperthermie, Muskelsteifheit, autonome Instabilität, veränderten Bewusstseinszustand und erhöhte Serum- Kreatinin-Phosphokinase-Level gekennzeichnet. Weitere Anzeichen können eine Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein.

Sehr selten wurde berichtet, dass NMS in Zusammenhang mit Donezepil auftrat, besonders bei Patienten mit gleichzeitiger Antipsychotika-Therapie.

Wenn bei einem Patienten Symptome und Anzeichen auftreten, die auf ein NMS hindeuten oder bei unerklärlich hohem Fieber ohne klinische Manifestation von NMS, ist die Behandlung zu beenden.

***Erkrankungen der Atemwege***

In Anbetracht ihrer cholinomimetischen Wirkungen sind Cholinesterase-Inhibitoren bei Patienten mit Asthma oder obstruktiver Lungenerkrankung mit Vorsicht anzuwenden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Donepezil mit anderen Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder anderen Agonisten bzw. Antagonisten des cholinergen Systems sollte vermieden werden.

***Schwere Leberfunktionsstörung***

Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor.

***Mortalität in klinischen Studien zu vaskulärer Demenz***

In drei klinischen Studien mit einer Dauer von 6 Monaten wurden Personen untersucht, die die NINDS-AIREN-Kriterien für eine wahrscheinliche oder mögliche vaskuläre Demenz (VaD) erfüllten. Die NINDS-AIREN-Kriterien dienen zur Ermittlung von Patienten, deren Demenz allein auf vaskuläre Ursachen zurückzuführen ist, und zum Ausschluss von Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Die Mortalitätsraten unter Donepezil-Hydrochlorid 5 mg, Donepezil- Hydrochlorid 10 mg und Plazebo betrugen in der ersten Studie 2/198 (1,0%), 5/206 (2,4%) bzw. 7/199 (3,5%) und in der zweiten Studie 4/208 (1,9%), 3/215 (1,4%) bzw. 1/193 (0,5%). In der dritten Studie wurden Mortalitätsraten von 11/648 (1,7%) unter Donepezil-Hydrochlorid 5 mg und 0/326 (0%) unter Plazebo registriert. Bei kombinierter Auswertung aller drei VaD- Studien war die Mortalitätsrate für alle Gruppen unter Donepezil zusammen (1,7%) numerisch höher als die Rate für die Plazebogruppen (1,1%), doch war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Die meisten Todesfälle bei den Patienten unter Donepezil oder Plazebo waren offenbar auf verschiedene vaskuläre Ursachen zurückzuführen, die bei diesem Kollektiv älterer Patienten mit vaskulärer Grunderkrankung zu erwarten waren. Eine Analyse aller schwerwiegenden nichtletalen und letalen vaskulär bedingten Ereignisse ergab keine Differenz zwischen der Donepezil- und der Plazebogruppe hinsichtlich der Häufigkeit derartiger Ereignisse.

In gepoolten Studien zur Alzheimer-Krankheit (n= 4146) und einem Pool dieser Alzheimer- Studien mit Studien zu anderen Demenzarten einschließlich der Studien bei vaskulär bedingter Demenz (insgesamt n = 6888) lag die Mortalitätsrate der Plazebogruppen numerisch über der der Donepezil-Gruppen.

***Lactose***

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

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Weder Donepezil noch einer seiner Metaboliten hemmen den Abbau von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin beim Menschen.

Der Abbau von Donepezil wird durch die gleichzeitige Anwendung von Digoxin oder Cimetidin nicht beeinflusst. In vitro Studien ergaben, dass die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und, in geringerem Maße, 2D6 am Abbau von Donepezil beteiligt sind. In vitro durchgeführte Arzneimittelinteraktionsstudien zeigen, dass Ketoconazol und Chinidin als Inhibitoren von CYP3A4 bzw. 2D6 den Abbau von Donepezil hemmen. Daher könnten diese und andere CYP3A4-Inhibitoren, z. B. Itraconazol und Erythromycin, sowie CYP2D6-Inhibitoren, z. B. Fluoxetin, den Abbau von Donepezil inhibieren.

In einer Studie mit gesunden Probanden führte Ketoconazol zu einem Anstieg der mittleren Donepezil-Konzentration um ca. 30%.

Enzyminduktoren wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol können die Donepezil-Spiegel senken. Da die Größenordnung einer hemmenden oder induzierenden Wirkung nicht bekannt ist, sollte eine derartige Arzneimittelkombinationen mit Vorsicht angewendet werden.
Donepezil-Hydrochlorid kann die Wirkung von Arzneimitteln mit anticholinergischer Aktivität potentiell beeinflussen. Ebenso gibt es ein Potential für synergistische Wirkungen bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln wie Succinylcholin, anderen Substanzen, die die neuromuskuläre Überleitung blockieren oder cholinergen Agonisten oder Betablockern mit Wirkungen auf die kardiale Erregungsleitung.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Schwangerschaft***

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Donepezil bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine Teratogenität, aber peri- and postnatale Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Donepezil soll nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

***Stillzeit***

Donepezil wird bei Ratten in die Milch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Donepezil beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird, und es gibt keine Studien mit stillenden Frauen. Frauen, die mit Donepezil behandelt werden, sollten daher 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.
Eine Demenz kann die Fahrtüchtigkeit bzw. die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Darüber hinaus kann Donepezil, insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Dosissteigerungen, Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe verursachen. Der behandelnde Arzt sollte routinemäßig überprüfen, ob Patienten unter Behandlung mit Donepezil noch fähig sind, weiterhin aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder komplexe Maschinen zu bedienen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit.
Die Nebenwirkungen, die häufiger als in einem Einzelfall auftraten, sind unten nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet aufgelistet.
Die Häufigkeitsangaben sind 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 verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| ***Systemorganklasse*** | ***Sehr häufig*** | ***Häufig*** | ***Gelegentlich*** | ***Selten*** | ***Sehr selten*** |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | | Erkältung | | | |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | | Appetitlosigkeit | | | |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | | Halluzinationen**<br>Erregungszustände**<br>Aggressives Verhalten**<br>Abnorme Träume und Alpträume** | | | |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | | Synkope*<br>Schwindel<br>Schlaflosigkeit | Krampfanfälle* | Extrapyramidale Symptome | malignes neuroleptisches Syndrom |
| ***Herzerkrankungen*** | | | Bradykardie | Sinoatrialer Block<br>Atrioventrikulärer Block | |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*** | Diarrhoe<br>Übelkeit | Erbrechen<br>Abdominale Beschwerden | Gastrointestinale Blutungen<br>Magen- und Duodenalulzera | | |
| ***Leber- und Gallenerkrankungen*** | | | | Leberfunktionsstörungen, einschließlich He- | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | patitis*** | |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes*** | | Ausschlag<br>Juckreiz | | | |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | | Muskelkrämpfe | | | Rhabdomyoly-se**** |
| ***Erkrankungen der Nie-ren und Harnwege*** | | Harninkontinenz | | | |
| ***Allgemeine Erkran-kungen und Be-schwerden am Verab-reichungsort*** | Kopf-schmerzen | Müdigkeit<br>Schmerz | | | |
| ***Untersuchungen*** | | | Geringfügiger Anstieg der Muskel- Krea-tinkinase im Serum | | |
| ***Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikatio-nen*** | | Unfall | | | |

* Bei der Untersuchung von Patienten mit Synkope oder Krampfanfall sollte an die Möglichkeit eines Herzblocks oder einer verlängerten Sinuspause gedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

** Halluzinationen, abnorme Träume, Alpträume, Erregungszustände und aggressives Verhalten verschwanden in den berichteten Fällen nach Dosisreduzierung oder Beendigung der Behandlung.

*** In Fällen nicht erklärbarer Leberfunktionsstörungen sollte ein Absetzen von Donepezil- Hydrochlorid 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

### 4.9 Überdosierung

Die geschätzte mittlere letale Dosis von Donepezil-Hydrochlorid nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis liegt bei Mäusen und Ratten bei 45 mg/kg bzw. 32 mg/kg, was ungefähr dem 225-fachen bzw. dem 160-fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 10 mg/Tag entspricht.

Bei Tieren wurden dosisabhängige Zeichen einer cholinergen Stimulation beobachtet, darunter reduzierte Spontanbewegungen, Bauchlage, schwankender Gang, Tränenfluss, klonische Krämpfe, Atemdepression, Speichelfluss, Pupillenverengung, Faszikulation und verminderte Temperatur der Körperoberfläche.

Eine Überdosierung mit Cholinesterasehemmern kann zu einer cholinergen Krise führen, die durch starke Übelkeit, Erbrechen, vermehrten Speichelfluss, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, Atemdepression, Kollaps und Krämpfe gekennzeichnet ist. Möglicherweise kommt es zu einer zunehmenden Muskelschwäche, die bei Beteiligung der Atemmuskulatur zum Tode führen kann.

Wie bei jeder Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen anzuwenden. Tertiäre Anticholinergika, wie beispielsweise Atropin, können bei einer Überdosierung mit Donepezil als Antidot gegeben werden. Es wird empfohlen, intravenöses Atropinsulfat bis zum Wirkungseintritt aufzutitrieren: nach einer Initialdosis von 1,0 bis 2,0 mg i.v. werden weitere Dosen in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen verabreicht. Bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Cholinomimetika mit quaternären Anticholinergika wie z. B. Glykopyrrolat wurden atypische Reaktionen von Blutdruck und Herzfrequenz beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Donepezil und/oder seine Metaboliten mittels Dialyse (Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Hämofiltration) entfernt werden können.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidementiva, Cholinesterasehemmer
ATC-Code: N06DA02

Donepezil ist ein spezifischer und reversibler Hemmstoff der Acetylcholinesterase, der vorwiegenden Cholinesterase im Gehirn. Donepezil-Hydrochlorid hemmt dieses Enzym in vitro mehr als 1000 Mal stärker als das Enzym Butyrylcholinesterase, das hauptsächlich außerhalb des Zentralnervensystems vorkommt.

***Alzheimer-Demenz***

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, die an klinischen Studien teilnahmen, führte die einmal tägliche Verabreichung von 5 mg oder 10 mg Donepezil-Hydrochlorid im Steady-State zu einer Hemmung der Acetylcholinesterase-Aktivität (gemessen in Erythrozytenmembranen) um 63,6% bzw. 77,3% bei Messung nach Verabreichung der Tagesdosis. Eine Korrelation zwischen der Donepezil-induzierten Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) in den roten Blutzellen und Veränderungen des ADAS-cog-Scores, einer empfindlichen Skala zur Beurteilung selektiver Aspekte der kognitiven Leistungsfähigkeit, konnte nachgewiesen werden. Welches Potential Donepezil für die Veränderung des Verlaufs der zugrunde liegenden Neuropathologie aufweist, wurde nicht untersucht. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass Donepezil-Hydrochlorid das Fortschreiten der Krankheit beeinflusst.

Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Donepezil wurde in vier plazebokontrollierten Studien untersucht, von denen jeweils 2 Studien eine Dauer von 6 Monaten und von 1 Jahr hatten.

In einer 6 Monate dauernden klinischen Studie erfolgte eine Analyse zum Abschluss der Behandlung mit Donepezil unter Einsatz einer Kombination von drei Wirksamkeitskriterien: der ADASCog (ein Maß für die kognitive Leistung), der Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (ein Maß für die Gesamtfunktion) und der Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (eine Messung für die Fähigkeiten, in gesellschaftlichen Angelegenheiten, zu Hause, bei Hobbys und mit der Körperpflege zurechtzukommen).

Patienten, die nachstehend aufgeführte Kriterien erfüllten, wurden als Responder eingestuft.
Ansprechen = Verbesserung des ADAS-Cog um mindestens 4 Punkte
Keine Verschlechterung des CIBIC +
Keine Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens anhand der Subskala der Clinical Dementia Rating Scale

| | % Ansprechen | |
|---|---|---|
| | Intent to Treat Population<br>n = 365 | Evaluierbare Population<br>n = 352 |
| Plazebo Gruppe | 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 Anteils an Patienten, die als Responder eingestuft wurden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

***Resorption***

Nach oraler Verabreichung werden die maximalen Plasmaspiegel innerhalb von ca. 3 bis 4 Stunden erreicht. Plasmakonzentration und Fläche unter der Kurve steigen proportional zur verabreichten Dosis an. Die terminale Halbwertszeit beträgt ungefähr 70 Stunden, daher führt die mehrfache Verabreichung täglicher Einzeldosen allmählich zum Steady-State. Der ungefähre Steady State wird innerhalb von 3 Wochen nach Behandlungsbeginn erreicht. Nach Erreichen des Steady State sind kleine zirkadiane Schwankungen der Plasmakonzentration von Donepezil und der damit verbundenen pharmakodynamischen Aktivität zu beobachten.

Nahrungsaufnahme beeinflusste die Resorption von Donepezil nicht.

***Verteilung***

Donepezil wird zu ca. 95% an Plasmaproteine des menschlichen Körpers gebunden. Die Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten 6-O-Desmethyldonepezil ist nicht bekannt. Die Verteilung von Donepezil in verschiedenen Geweben wurde noch nicht abschließend untersucht. Jedoch wurden in einer Massenbilanz-Studie mit gesunden männlichen Probanden innerhalb von 240 Stunden nach Verabreichung einer Einmaldosis von 5 mg $^{14}C$-markiertem Donepezil-Hydrochlorid ca. 28% der markierten Substanz nicht wiedergefunden. Dies lässt auf ein mehr als 10-tägiges Verbleiben von Donepezil und/oder seinen Metaboliten im Körper schließen.

***Biotransformation/Elimination***

Donepezil wird sowohl in unveränderter Form in den Urin ausgeschieden als auch durch das Cytochrom-$P_{450}$-System zu zahlreichen Metaboliten abgebaut, die noch nicht alle identifiziert wurden. Nach Verabreichung einer Einmaldosis von 5 mg $^{14}C$-markiertem Donepezil- Hydrochlorid lag die Radioaktivität im Plasma, ausgedrückt als prozentualer Anteil der verabreichten Dosis, hauptsächlich in Form von unverändertem Do-

nepezil (30%), 6-O- Desmethyldonepezil (11% – einziger Metabolit mit ähnlicher Aktivität wie Donepezil), Donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-Desmethyldonepezil (7%) und dem Glukuronidkonjugat 5-O- Desmethyldonepezil (3%) vor. Etwa 57% der insgesamt verabreichten Radioaktivität wurden im Urin (17% in unveränderter Form) wiedergefunden und 14,5% im Stuhl; Biotransformation und Ausscheidung in den Urin scheinen also die Haupteliminationsrouten zu sein. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Donepezil und/oder einer seiner Metaboliten einen enterohepatischen Kreislauf durchläuft.
Die Plasmakonzentration von Donepezil nimmt mit einer Halbwertzeit von ca. 70 Stunden ab.
Geschlecht, ethnische Herkunft und Raucheranamnese haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Plasmakonzentration von Donepezil. Die Pharmakokinetik von Donepezil wurde bislang nicht offiziell an gesunden älteren Probanden oder bei Patienten mit Alzheimer- oder vaskulärer Demenz untersucht. Die mittleren Plasmaspiegel der Patienten stimmten jedoch weitgehend mit denen von jungen gesunden Probanden überein.
Bei Patienten mit leicht oder mäßig beeinträchtigter Leberfunktion waren die Steady-State- Konzentrationen von Donepezil erhöht: die mittlere AUC um 48% und der mittlere $C_{max}$-Wert um 39% (siehe Abschnitt 4.2).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Umfangreiche Tierversuche zeigten, dass diese Substanz nur wenige Wirkungen außer den beabsichtigten pharmakologischen Wirkungen aufweist, die seiner Wirkung als cholinerges Stimulans entsprechen (siehe Abschnitt 4.9). Donepezil ist in Mutationstests mit Bakterien- und Säugetierzellen nicht mutagen. Gewisse klastogene Wirkungen wurden in vitro bei Konzentrationen beobachtet, die deutliche toxische Wirkungen auf die Zellen hatten und um mehr als 3000 Mal über den Steady-State-Plasmakonzentrationen lagen. Im Mäuse- Mikronukleus-Modell in vivo wurden keine klastogenen oder anderen gentoxischen Effekte beobachtet. In Langzeitstudien zur Kanzerogenität wurden weder bei Ratten noch bei Mäusen Hinweise auf ein onkogenes Potential gefunden.
Donepezil hatte weder Auswirkungen auf die Fertilität bei Ratten noch wirkte es teratogen bei Ratten oder Kaninchen, jedoch wurde ein leichter Einfluss auf die Rate der Totgeburten und die neonatale Überlebensrate festgestellt, wenn trächtige Rattenweibchen mit dem 50-fachen der für den Menschen empfohlenen Dosis behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.6).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

***Tabkettenkern***
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Natriumstärkeglycollat Type A
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Magnesiumstearat
***Filmüberzug***
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Hypromellose
Macrogol 400
Die 10-mg-Tabletten enthalten noch zusätzlich gelbes Eisenoxid (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

Blisterpackungen (Aluminiumfolie, OPA/Al/PVC-Folie): 7, 28, 30, 50x1 (Einzeldosen), 56, 60, 98, 100 und 120 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 Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer Gasse 3
A-1140 Wien
e-mail: info@ratiopharm.at

## 8. Zulassungsnummer

1–28538

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**
27. August 2009 / 31. Juli 2012
**10. Stand der Information**
Dezember 2015
**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**
Rezept- und apothekenpflichtig.