Donepezil HCl Arcana 5 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette Donepezil HCl Arcana 5 mg enthält 87,15 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Donepezil HCl Arcana 5 mg – Filmtabletten: Weiße, runde Filmtabletten mit der Prägung „DL“ über „5“ auf der einen Seite und „G“ auf der anderen Seite, mit einem ungefähren Durchmesser von 7 mm.

Donepezil HCl Arcana 10 mg – Filmtabletten: Weiße, runde Filmtabletten mit der Prägung „DL“ über „10“ auf der einen Seite und „G“ auf der anderen Seite, mit einem ungefähren Durchmesser von 9 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene/ältere Patienten:

Die Behandlung wird mit 5 mg/Tag begonnen (einmal tägliche Gabe). 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 Donepezil zu erreichen. Nach einer klinischen Beurteilung der Behandlung mit 5 mg/ Tag nach einem Monat kann die Dosis von Donepezil bei Bedarf auf 10 mg/Tag (einmal tägliche Gabe) erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10 mg/ Tag. Dosierungen über 10 mg/Tag wurden in klinischen Prüfungen nicht untersucht.

Die Behandlung sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Demenz vom Alzheimer-Typ erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Diagnose sollte nach anerkannten Richtlinien erfolgen (z.B. DSM IV, ICD 10). Eine Behandlung mit Donepezil sollte nur dann eingeleitet werden, wenn dem Patienten eine Betreuungsperson zur Verfügung steht, die die Einnahme des Medikaments durch den Patienten regelmäßig überwacht. Eine Erhaltungstherapie kann fortgesetzt werden, solange sich ein therapeutischer Nutzen für den Patienten 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 Therapie in Erwägung gezogen werden. Das individuelle Ansprechen auf eine Therapie mit Donepezil ist nicht vorhersehbar.

Bei Absetzen der Therapie kommt es zu einem allmählichen Rückgang der positiven Effekte von Donepezil.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion: Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann das gleiche Dosierungsschema verwendet werden, da die Clearance von Donepezilhydrochlorid hierdurch nicht beeinträchtigt wird.

Aufgrund möglicher erhöhter Exposition bei leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2) sollte eine Dosissteigerung entsprechend der individuellen Toleranz erfolgen. Es liegen keine Daten für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor.

Kinder und Jugendliche:

Die Anwendung von Donepezil HCl Arcana wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Donepezil HCl Arcana Filmtabletten sollten am Abend, unmittelbar vor dem Schlafengehen, eingenommen werden.

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 Donepezilhydrochlorid 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.

Narkose: Da es sich bei Donepezilhydrochlorid um einen Cholinesterase-Hemmer handelt, ist bei einer Narkose mit einer Verstärkung der muskelentspannenden Wirkung von Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp zu rechnen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Aufgrund ihrer pharmakologischen Wirkungen können Cholinesterase-Hemmer einen vagotonen Effekt auf die Herzfrequenz bedingen (z.B. Bradykardie). Diese Möglichkeit ist besonders bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom oder anderen supraventrikulären Störungen des Reizleitungssystems des Herzens wie etwa SA- oder AV-Block zu beachten.

Es liegen Berichte über Synkopen und Krampfanfälle vor. Bei der Untersuchung dieser Patienten sollte die

Möglichkeit eines Herzblocks oder einer verlängerten Sinuspause berücksichtigt werden.
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 den klinischen Prüfungen mit Donepezilhydrochlorid ergab sich jedoch im Vergleich zu Plazebo keine erhöhte Inzidenz von Ulkuskrankheit oder gastrointestinalen Blutungen.
Urogenitaltrakt: Cholinergika können Blasenhalsobstruktionen verursachen; in den klinischen Prüfungen mit Donepezilhydrochlorid wurden solche Wirkungen allerdings nicht beobachtet.
Neurologische Störungen: Krampfanfälle. Cholinergika gelten als mögliche Auslöser von generalisierten Krampfanfällen. Diese können allerdings auch ein Symptom der Alzheimer-Krankheit sein.
Cholinomimetika können extrapyramidale Symptome verstärken oder auslösen.
Malignes neuroleptisches Syndrom (NMS)**:** Sehr selten wurden Fälle von NMS, einer potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung, die durch Hyperthermie, Muskelsteifheit, autonome Instabilität, Bewusstseinstrübung und erhöhte Serumwerte für Kreatinphosphokinase charakterisiert ist, in Verbindung mit der Anwendung von Donepezil berichtet, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig auch Antipsychotika einnahmen. Zu den weiteren Anzeichen können auch Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen zählen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome entwickelt, die auf ein NMS hindeuten oder unerklärbar hohes Fieber ohne weitere klinische Anzeichen eines NMS bekommt, muss die Behandlung beendet werden.
Lungenkrankheiten: Angesichts ihrer cholinergen Wirkungen sollten Cholinesterase-Hemmer bei Patienten mit Asthma oder obstruktiven Lungenkrankheiten in der Krankengeschichte nur mit entsprechender Vorsicht verschrieben werden.
Eine gleichzeitige Gabe von Donepezilhydrochlorid mit anderen Hemmern der Acetylcholinesterase bzw. mit Agonisten oder Antagonisten des cholinergen Systems sollte vermieden werden.
Schwere Leberinsuffizienz: Für diese Patientengruppe liegen keine Daten vor.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Mortalität in klinischen Studien zu vaskulärer Demenz:
3 klinische Studien über jeweils 6 Monate an Patienten, die den NINDS-AIREN Kriterien für wahrscheinliche oder mögliche vaskuläre Demenz entsprachen, wurden durchgeführt. Die NINDS-AIREN Kriterien wurden festgelegt, um Patienten mit Demenz aufgrund ausschließlich vaskulärer Ursachen zu identifizieren und Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ ausschließen zu können. In der ersten Studie waren die Mortalitätsraten 2/198 (1,0%) unter 5 mg Donepezilhydrochlorid, 5/206 (2,4%) unter 10 mg Donepezilhydrochlorid, und 7/199 (3,5%) unter Plazebo. In der zweiten Studie lag die Mortalität bei 4/208 (1,9%) unter 5 mg Donepezilhydrochlorid, 3/215 (1,4%) unter 10 mg Donepezilhydrochlorid und 1/193 (0,5%) unter Plazebo. In der dritten Studie lag die Mortalität bei 11/648 (1,7%) unter 5 mg Donepezilhydrochlorid und 0/326 (0%) unter Plazebo. Die Mortalitätsrate in den drei Studien zu vaskulärer Demenz unter Donepezilhydrochlorid (1,7%) war zahlenmäßig höher als in der Plazebo-Gruppe (1,1%), dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant. Die Mehrzahl der Todesfälle bei Patienten, die entweder Donepezilhydrochlorid oder Plazebo einnahmen, war auf verschiedene Ursachen im Zusammenhang mit der Gefäßerkrankung zurückzuführen, und war bei einer älteren Bevölkerung mit vaskulären Erkrankungen zu erwarten. Eine Auswertung aller schweren nicht-fatalen und fatalen vaskulären Zwischenfälle zeigte keinen Unterschied in der Anzahl des Auftretens zwischen der Gruppe unter Donepezilhydrochlorid und der unter Plazebo.
In gepoolten Studien zur Demenz vom Alzheimer-Typ (n=4146), und bei einem Poolen dieser Alzheimer-Studien mit anderen Demenz-Studien einschließlich der Studien bei vaskulärer Demenz (n=6888) war die Mortalität in der Plazebo-Gruppe höher als in der Gruppe, die Donepezilhydrochlorid erhielt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Donepezil und/oder seine Metaboliten bewirken beim Menschen keine Hemmung des Metabolismus von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin. Der Metabolismus von Donepezilhydrochlorid wird durch die gleichzeitige Gabe von Digoxin oder Cimetidin nicht beeinflusst. In-vitro Studien haben gezeigt, dass die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und, in geringem Ausmaß, 2D6 an der Metabolisierung von Donepezil beteiligt sind. In-vitro durchgeführte Wechselwirkungsstudien zeigten, dass Ketoconazol und Chinidin als Hemmer von CYP3A4 bzw. 2D6 den Metabolismus von Donepezil hemmen. Aus diesem Grund könnten diese und andere Hemmer von CYP3A4 wie etwa Itraconazol und Erythromycin, sowie Hemmer des Isoenzyms CYP2D6 wie Fluoxetin den Metabolismus von Donepezil hemmen. In einer Studie an gesunden Freiwilligen erhöhte Ketoconazol die mittleren Donepezilspiegel um etwa 30%. Enzyminduktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol können die Donepezilspiegel verringern. Da die Größenordnung dieser Hemm- bzw. Induktionswirkung noch nicht bekannt ist, sollten solche Kombinationen nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden. Donepezil besitzt das Potential, andere anticholinerg wirkende Arzneimittel zu beeinflussen. Es besteht auch die Möglichkeit einer synergistischen Wirkung bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln wie Succinylcholin, anderen Muskelrelaxantien oder Cholinergika bzw. mit Beta-Blockern, die auf das Reizleitungssystem des Herzens wirken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Es gibt keine ausreichenden Daten bezüglich der Anwendung von Donepezilhydrochlorid bei schwangeren Frauen.
Untersuchungen an Versuchstieren ergaben keine teratogene Wirkung, es zeigte sich jedoch eine peri- und postnatale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko beim Menschen ist nicht bekannt.
Donepezilhydrochlorid darf, wenn nicht unbedingt notwendig, während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
Stillzeit: Donepezilhydrochlorid wird in die Milch von Ratten ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid beim Menschen in die Muttermilch übergeht und es liegen diesbezüglich auch keine Untersuchungen an stillenden Müttern vor. Frauen unter Behandlung mit Donepezilhydrochlorid dürfen daher nicht stillen.

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

Donepezilhydrochlorid hat einen geringen bzw. mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Eine Demenz kann eine Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bedingen. Zudem kann Donepezilhydrochlorid, vor allem bei Einleitung der Behandlung oder bei Dosiserhöhung, Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe bedingen. Die Fähigkeit von Alzheimer-Patienten, unter Behandlung mit Donepezilhydrochlorid weiterhin aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und komplexe Maschinen zu bedienen, sollte vom behandelnden Arzt routinemäßig überprüft werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit.
Nebenwirkungen die öfter als vereinzelt aufgetreten sind, werden untenstehend nach Organklassen und Häufigkeit angeführt. Die Häufigkeiten werden definiert als 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) und nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		gewöhnliche Erkältungen			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen**, Agitation**, aggressives Verhalten**, abnormale Träume und Albträume**			
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope*, Schwindel, Schlaflosigkeit	Krampfanfälle*	extrapyramidale Symptome	Neuroleptisches malignes Syndrom (NMS)
Herzerkrankungen			Bradykardie	SA-Block, AV-Block	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit	Erbrechen, abdominelle Störungen	gastrointestinale Hämorrhagie, gastrische und duodenale Ulzerationen		
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen einschließlich 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			geringe Erhöhungen der Serumkonzentration von Muskelkreatinkinase		
Verletzungen und Vergiftungen		Unfall			

* Bei Untersuchungen an Patienten auf Synkopen oder Krampfanfälle sollte die Möglichkeit eines Herzblocks oder langer Sinuspausen erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

** Halluzinationen, abnormale Träume, Alpträume, Agitation und aggressives Verhalten wurden berichtet, und verschwanden bei Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung.

*** In Fällen unerklärlicher Leberfunktionsstörungen sollte ein Absetzen von Donepezilhydrochlorid 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Donepezilhydrochlorid ist ein spezifischer reversibler Acetylcholinesterase-Hemmer.

Die geschätzte mediane Letaldosis von Donepezil nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis an Mäuse und Ratten betrug 45 bzw. 32 mg/kg oder etwa das 225fache bzw. 160fache der maximalen beim Menschen empfohlenen Dosis von 10 mg/Tag. Bei Versuchstieren wurden als dosisabhängige Anzeichen einer cholinergen Stimulierung verminderte spontane Aktivität, Bauchlage, taumelnder Gang, Tränenfluss, klonische Krämpfe, Atemdepression, Speichelfluss, Miosis, faszikuläre Zuckungen und verminderte Körperoberflächentemperatur beobachtet.

Eine Überdosierung mit Cholinesterase-Hemmern kann zu einer cholinergen Krise führen, die durch starke Übelkeit, Erbrechen, Speichelfluss, Schwitzen, Bradykardie, Hypotonie, Atemdepression, Kollaps und Konvulsionen gekennzeichnet ist. Eine zunehmende Muskelschwäche kann ebenfalls auftreten und bei Beteiligung der Atemmuskulatur auch zum Tod führen.

Wie bei allen Fällen einer Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen angezeigt. Tertiäre Anticholinergika wie Atropin können als Antidot bei einer Überdosierung mit Donepezilhydrochlorid eingesetzt werden. Es wird eine intravenöse Verabreichung von Atropinsulfat mit Titration bis zur klinischen Wirksamkeit empfohlen, d.h. eine intravenöse Initialdosis von 1,0 – 2,0 mg mit nachfolgender Dosistitration in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen. Atypische Reaktionen des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurden für andere Cholinomimetika bei gleichzeitiger Verabreichung mit quaternären Anticholinergika, wie Glycopyrrolat, beschrieben. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten mittels Dialyse (Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Hämofiltration) eliminiert werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidementiva; Cholinesterasehemmer.
ATC-Code: N06DA02.

Donepezilhydrochlorid ist ein spezifischer und reversibler Hemmer der Acetylcholinesterase, der im Gehirn vorwiegenden Cholinesterase. Die Hemmwirkung von Donepezilhydrochlorid auf dieses Enzym ist in vitro um mehr als das 1000fache stärker als seine Hemmwirkung auf die Butylcholinesterase, ein Enzym, das vor allem außerhalb des Zentralnervensystems vorliegt.

In den klinischen Prüfungen an Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ konnte nach täglichen Einzeldosen von 5 mg oder 10 mg Donepezilhydrochlorid bei Messungen im Steady-State eine Hemmung der Acetylcholinesterase-Aktivität (bei Bestimmung an den Erythrozytenmembranen) von 63,6% bzw. 77,3% festgestellt werden. Es konnte gezeigt werden, dass die durch Donepezilhydrochlorid bedingte Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) in den Erythrozyten mit den Veränderungen im ADAS-Cog (einem sensitiven Test zur Untersuchung spezifischer Aspekte der Gedächtnisleistung) korreliert. Das Potential von Donepezilhydrochlorid, den Verlauf der zugrunde liegenden neuropathologischen Störung zu beeinflussen, wurde bisher noch nicht untersucht. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass Donepezilhydrochlorid das Fortschreiten der Krankheit beeinflusst.
Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Donepezilhydrochlorid wurde in 4 plazebo-kontrollierten Studien untersucht, 2 Studien wurden über 6 Monate, 2 über ein Jahr geführt.
In den klinischen Prüfungen wurde bei Abschluss einer 6monatigen Behandlung mit Donepezilhydrochlorid eine Analyse durchgeführt, die eine Kombination von 3 Wirksamkeitsparametern umfasste: ADAS-Cog (ein Maß für die Gedächtnisleistung), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (ein Maß für die globale Funktion) und Acitivities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (ein Maß für Funktionsfähigkeit im täglichen Leben, im eigenen Heim, bei Freizeitbeschäftigungen und bei der persönlichen Hygiene).
Als Ansprechen auf die Therapie wurde gewertet, wenn die Patienten die nachstehend angeführten Kriterien erfüllten:
Therapieansprechen = Verbesserung im ADAS-Cog um mindestens 4 Punkte, keine Verschlechterung im CIBIC, keine Verschlechterung im Acitivities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale

	% der Patienten mit Therapieansprechen	
	Intent-to-Treat-Analyse n=365	***Auswertbare Patienten n=352***
Plazebo-Gruppe	10%	10%
Donepezil 5 mg-Gruppe	18%*	18%*
Donepezil 10 mg-Gruppe	21%*	22%**

* $p<0,05$
** $p<0,01$

Donepezilhydrochlorid bewirkte eine dosisabhängige, statistisch signifikante Erhöhung des Prozentsatzes der Patienten, bei denen nach oben stehender Bewertung ein Therapieansprechen festgestellt wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Maximale Plasmaspiegel werden etwa 3 – 4 Stunden nach oraler Gabe erzielt. Plasmakonzentrationen und AUC (Fläche unter der Kurve) erhöhen sich in dosisproportionaler Weise. Die terminale Plasmahalbwertszeit liegt bei etwa 70 Stunden, sodass bei mehrmaliger, einmal täglicher Gabe allmählich ein Steady-State erreicht wird. Ein annähernder Steady-State wird innerhalb von 3 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.
Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption von Donepezilhydrochlorid.
Verteilung: Donepezilhydrochlorid wird zu etwa 95% an menschliche Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaproteinbindung des aktiven Metaboliten 6-O-Desmethyldonepezil ist nicht bekannt. Die Verteilung von Donepezilhydrochlorid in den verschiedenen Geweben wurde nicht abschließend untersucht. In einer Massebilanzstudie an gesunden männlichen Freiwilligen wurden jedoch 240 Stunden nach der Verabreichung einer 5 mg Einzeldosis von 14C-markiertem Donepezilhydrochlorid etwa 28% der Dosis noch nicht ausgeschieden. Es ist daher anzunehmen, dass Donepezilhydrochlorid und/oder seine Metaboliten für mehr als 10 Tage im Körper verweilen können.
Biotransformation/Elimination*:* Donepezilhydrochlorid wird sowohl in unveränderter als auch in Form von Metaboliten nach Verstoffwechselung über das Cytochrom-P450-System ausgeschieden, wobei nicht alle Metaboliten identifiziert wurden. Nach Gabe von Donepezilhydrochlorid in einer ^{14}C-markierten Einzeldosis von 5 mg lag die Radioaktivität im Plasma, bei Angabe als Prozentsätze der verabreichten Dosis, primär in Form von unverändertem Donepezilhydrochlorid (30%), 6-O-Desmethyl-Donepezil (11% – der einzige Metabolit, der eine ähnliche Wirkung zeigt wie Donepezilhydrochlorid), Donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-Desmethyl-Donepezil (7%) und als Glucuronidkonjugat von 5-O-Desmethyl-Donepezil (3%) vor. Etwa 57% der verabreichten Gesamtradioaktivität wurden im Harn (17% als unverändertes Donepezil) und 14,5% in den Faeces ausgeschieden; Biotransformation und Ausscheidung im Harn dürften daher die primären Eliminationsrouten sein. Auf einen enterohepatischen Kreislauf von Donepezilhydrochlorid und/oder eines seiner Metaboliten gibt es keine Hinweise.
Die Plasmakonzentrationen von Donepezilhydrochlorid nehmen mit einer Halbwertszeit von etwa 70 Stunden ab.
Geschlecht, Rasse und Rauchen in der Anamnese haben keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Plasmaspiegel von Donepezilhydrochlorid. Die Pharmakokinetik von Donepezil bei gesunden älteren

Freiwilligen, Alzheimer-Patienten oder Patienten mit vaskulärer Demenz wurde nicht in eigenen Studien untersucht. Die mittleren Plasmakonzentrationen bei Patienten entsprachen jedoch ziemlich genau jenen bei jungen freiwilligen Probanden.
Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz zeigten sich erhöhte Donepezilhydrochlorid-Konzentrationen im Steady-State; die mittlere AUC war um 48%, die mittlere C_{max} um 39% (siehe Abschnitt 4.2) erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Umfangreiche Untersuchungen an Versuchstieren zeigten, dass dieser Wirkstoff außer den beabsichtigten pharmakologischen Wirkungen im Sinne einer cholinergen Stimulierung nur wenige andere Wirkungen hat (siehe Abschnitt 4.9). Bei Mutationsprüfungen an Bakterien- und Säugetierzellen wurde für Donepezilhydrochlorid keine mutagene Wirkung festgestellt. Bei in vitro Untersuchungen wurden einige klastogene Wirkungen festgestellt, allerdings nur bei Konzentrationen, die in der Nähe des offensichtlich zytotoxischen Bereiches lagen und mehr als das 3000fache der Steady-State-Plasmaspiegel betrugen. In vivo konnten für Donepezilhydrochlorid an einem murinen Mikronukleus-Modell keine klastogenen oder andere genotoxische Wirkungen festgestellt werden. Langzeit-Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen erbrachten keine Hinweise auf ein onkogenes Potential.
Donepezilhydrochlorid hatte keinen Einfluss auf die Fertilität von Ratten und war bei Ratten oder Kaninchen nicht teratogen, zeigte aber bei trächtigen Ratten in einer Dosis, die dem 50fachen der Humandosis entsprach, geringfügige Effekte auf die Zahl der Totgeburten und das frühe Überleben der Jungtiere (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hydroxypropylcellulose
mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat.
Filmüberzug:
Hypromellose,
Titandioxid (E171)
Macrogol

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

Donepezil HCl Arcana 5 mg-Filmtabletten:
PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 Filmtabletten.
Kalenderpackungen mit 28 und 98 Filmtabletten.
Einzeldosis-Blister mit 50x1 Filmtabletten.
Tablettenbehältnis aus Polypropylen mit Polyethylen-Kappe mit 100, 250 Filmtabletten.
Donepezil HCl Arcana 10 mg-Filmtabletten:
PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100 Filmtabletten.
Kalenderpackungen mit 28 und 98 Filmtabletten.
Einzeldosis-Blister mit 50x1 Filmtabletten.
Tablettenbehältnis aus Polypropylen mit Polyethylen-Kappe mit 100, 250 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

Arcana Arzneimittel GmbH, A-1140 Wien.

8. Zulassungsnummer

1–28073

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. März 2009.

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.