

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Donepezil-HCl Mylan 5 mg Filmtabletten
Donepezil-HCl Mylan 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Donepezil-HCl Mylan 5 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 5 mg Donepezilhydrochlorid, entsprechend 4,56 mg Donepezil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Eine Filmtablette enthält 87,15 mg Lactose.

Donepezil-HCl Mylan 10 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 10 mg Donepezilhydrochlorid, entsprechend 9,12 mg Donepezil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Eine Filmtablette enthält 174,3 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Donepezil-HCl Mylan 5 mg Filmtabletten
Weiße, runde, Filmtabletten mit der Prägung "DL" über "5" auf der einen und "G" auf der anderen Seite, mit ungefähr 7 mm Durchmesser.

Donepezil-HCl Mylan 10 mg Filmtabletten
Weiße, runde, Filmtabletten mit der Prägung "DL" über "10" auf der einen und "G" auf der anderen Seite, mit ungefähr 9 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungErwachsene / ältere Menschen:

Die Einnahme von *Donepezil-HCl Mylan* sollte am Abend kurz vor dem Schlafengehen erfolgen.

Die Behandlung wird mit 5 mg/Tag (Einmaldosis pro Tag) begonnen. Die Dosierung von 5 mg/Tag 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 *Donepezil-HCl Mylan* erreicht werden. Nach einer einmonatigen klinischen Beurteilung der Behandlung mit 5 mg pro Tag kann die Dosis von *Donepezil-HCl Mylan* auf 10 mg pro Tag (Einmaldosis pro Tag) erhöht werden. Die empfohlene tägliche Maximaldosis 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 Therapie der Alzheimer-Demenz erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Die Diagnose sollte gemäß der anerkannten Richtlinien (z.B. DSM IV, ICD 10) gestellt werden. Die Therapie mit *Donepezil-HCl Mylan* sollte nur begonnen werden, wenn der Patient eine Bezugsperson hat, die die regelmäßige Arzneimittelleinnahme überwacht. Die Therapie kann fortgeführt werden, solange der Patient einen therapeutischen Nutzen davon hat. Der klinische Nutzen von *Donepezil-HCl Mylan* sollte daher regelmäßig beurteilt werden. Ein Abbruch der Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ein therapeutischer Effekt nicht länger nachweisbar ist. Das individuelle Ansprechen auf die Behandlung mit *Donepezil-HCl Mylan* kann nicht vorausgesagt werden.

Nach Absetzen der Behandlung wird ein langsames Abklingen der günstigen Wirkung von *Donepezil-HCl Mylan* beobachtet.

Patienten mit Funktionsstörungen von Nieren oder Leber:

Bei Patienten mit Funktionsstörungen der Nieren kann ein ähnliches Dosierungsschema angewendet werden, da die Clearance von Donepezilhydrochlorid hierdurch nicht beeinflusst wird.

Aufgrund der Möglichkeit erhöhter Wirkstoffpiegel 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.

Kinder und Jugendliche:

Donepezil-HCl Mylan wird nur für die Anwendung bei Erwachsenen empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Piperidinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Donepezilhydrochlorid bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz, anderen Formen von Demenz oder anderen Gedächtnisstörungen (z.B. altersbedingter kognitiver Abbau) wurde nicht untersucht.

Anästhesie:

Da es sich bei Donepezilhydrochlorid 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 Wirkungsweise können Cholinesterase-Hemmer vagotone Wirkungen auf die Herzfrequenz ausüben (z.B. Bradykardie). Die Möglichkeit dieser Wirkungen kann insbesondere bei Patienten mit Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) oder anderen supraventrikulären Störungen der Erregungsleitung des Herzens, wie sinuatrialem 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.

Gastrointestinale Erkrankungen:

Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko zur Bildung von Magen- und Darmulzera, z.B. Patienten mit Ulzera in der Anamnese oder gegenwärtig mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) behandelte Patienten, sollte auf entsprechende Symptome geachtet werden. Mit Donepezilhydrochlorid durchgeführte klinische Studien zeigten jedoch im Vergleich mit Placebo keine erhöhte Inzidenzrate peptischer Ulzera oder gastrointestinaler Blutungen.

Urogenitalsystem:

Obwohl entsprechende Nebenwirkungen in klinischen Studien zu Donepezilhydrochlorid nicht beobachtet wurden, können Cholinomimetika zu Blasenentleerungsstörungen führen.

Neurologische Störungen:

Krampfanfälle: Es wird angenommen, dass Cholinomimetika ein gewisses Potenzial 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):

MNS, ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, der durch Hyperthermie, Muskelsteifigkeit, autonome Instabilität, Bewusstseinsstörungen und erhöhte Serum-Kreatininphosphokinase-Spiegel gekennzeichnet ist, wurde sehr selten in Verbindung mit Donepezil, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig Antipsychotika erhalten, berichtet. Weitere Symptome können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen einschließen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome entwickelt, die auf ein MNS hinweisen oder unerklärbares hohes Fieber ohne zusätzliche klinische Manifestationen von MNS zeigt, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Donepezil-HCl Mylan Filmtabletten



Erkrankungen der Atemwege:

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

Die Anwendung von Donepezilhydrochlorid 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.

Diese Arzneimittel enthalten Lactose:

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

Sterblichkeitsrate bei klinischen Studien zu vaskulärer Demenz:

Drei klinische Studien von sechs-monatiger Dauer wurden zur Untersuchung von Patienten, die die NINDS-AIREN Kriterien für ein wahrscheinliches oder mögliches Vorliegen einer vaskulären Demenz (VaD) erfüllen, durchgeführt. Die NINDS-AIREN Kriterien wurden beschrieben, um Patienten zu identifizieren, deren Demenz wahrscheinlich ausschließlich auf vaskulären Ursachen beruht und um Alzheimer-Patienten auszuschließen. In der ersten Studie lagen die Mortalitätsraten bei 2/198 (1,0 %) nach Behandlung mit 5 mg Donepezilhydrochlorid, bei 5/206 (2,4 %) nach Behandlung mit 10 mg Donepezilhydrochlorid und bei 7/199 (3,5 %) nach Placebo-Behandlung.

In der zweiten Studie lagen die Mortalitätsraten bei 4/208 (1,9 %) nach Behandlung mit 5 mg Donepezilhydrochlorid, bei 3/215 (1,4 %) nach Behandlung mit 10 mg Donepezilhydrochlorid und bei 1/193 (0,5 %) nach Placebo-Behandlung.

In der dritten Studie lagen die Mortalitätsraten bei 11/648 (1,7 %) nach Behandlung mit 5 mg Donepezilhydrochlorid und bei 0/326 (0 %) nach Placebo-Behandlung.

Die Mortalitätsrate für alle drei VaD-Studien zusammen war in der Donepezilhydrochlorid-Gruppe mit 1,7 % numerisch höher als nach Placebo-Behandlung (1,1 %); der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Die meisten Todesfälle bei Patienten, die entweder Donepezilhydrochlorid oder Placebo einnahmen, beruhten auf verschiedenen vaskulären Ursachen, die bei älteren Patienten mit zugrunde liegender vaskulärer Erkrankung zu erwarten sind.

Eine Auswertung aller schwerwiegender nicht tödlicher und tödlicher vaskulärer Zwischenfälle ergab keinen Unterschied zwischen Donepezilhydrochlorid und Placebo-Gruppen.

In gepoolten Studien zur Alzheimer-Demenz (n = 4146) und einer gepoolten Auswertung dieser Alzheimer-Studien zusammen mit anderen Demenz-Studien (insgesamt n = 6888) ergab sich eine höhere numerische Mortalitätsrate in den Placebo-Gruppen als in den Donepezilhydrochlorid-Gruppen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Donepezilhydrochlorid und/oder dessen Metaboliten hemmen beim Menschen die Verstoffwechslung von Theophyllin, Warfarin, Cimetidin oder Digoxin nicht. Die Verstoffwechslung 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 Donepezilhydrochlorid beteiligt sind. *In-vitro*-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben gezeigt, dass Ketoconazol und Chinidin, die Inhibitoren für CYP3A4 bzw. 2D6 darstellen, den Metabolismus von Donepezilhydrochlorid hemmen. Daher könnten diese und andere CYP3A4-Inhibitoren, wie Itraconazol und Erythromycin, sowie CYP2D6-Inhibitoren, wie Fluoxetin, den Metabolismus von Donepezilhydrochlorid hemmen. In einer Studie mit gesunden Freiwilligen erhöhte Ketoconazol die mittleren Donepezilhydrochlorid-Konzentrationen um etwa 30 %. Enzyminduktoren, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol könnten die Plasmaspiegel von Donepezilhydrochlorid erniedrigen. Da das Ausmaß der Hemmung oder Induktion unbekannt ist, sollten solche Arzneimittelkombinationen nur mit Vorsicht angewandt werden.

Donepezilhydrochlorid verfügt über das Potenzial, 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 neuro-muskulärer Blockwirkung oder cholinergen Agonisten sowie Beta-Blockern, die eine Wirkung auf die kardiale Erregungsleitung haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Donepezilhydrochlorid bei Schwangeren vor.

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

Wenn keine unbedingte Notwendigkeit besteht, sollte Donepezilhydrochlorid während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Stillzeit:

Donepezilhydrochlorid 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 Donepezilhydrochlorid einnehmen, nicht stillen.

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

Donepezilhydrochlorid hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Demenz kann zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, führen. Außerdem kann Donepezilhydrochlorid Müdigkeit, Schwindel und Muskelkrämpfe verursachen, am ehesten zu Beginn der Therapie oder bei Dosiserhöhung. Die Fähigkeit von mit Donepezilhydrochlorid behandelten Patienten, am Straßenverkehr teilzunehmen oder komplizierte Maschinen zu bedienen, sollte regelmäßig vom behandelnden Arzt überprüft werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse sind Diarrhoe, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit.

Nebenwirkungen, die häufiger als in Einzelfällen berichtet wurden, sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit gelistet.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf der nächsten Seite.

Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
	Erkältung			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
	Appetitlosigkeit			
Psychiatrische Erkrankungen				
	Halluzinationen** Erregungszustände** Aggressives Verhalten** Ungewöhnliche Träume und Alpträume**			
Erkrankungen des Nervensystems				
	Synkope* Schwindelgefühl Schlaflosigkeit	Krampfanfall*	Extrapyramidale Symptome	Malignes neuroleptisches Syndrom
Herzerkrankungen				
		Bradykardie	Sinuatraler Block Atrioventrikulärer Block	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhoe Übelkeit	Erbrechen Magen-Darm-Beschwerden	Gastrointestinale Blutung Magen- und Duodenalulzera		
Leber- und Gallenerkrankungen				
			Leberdysfunktion einschließlich Hepatitis***	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
	Ausschlag Juckreiz			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
	Muskelkrämpfe			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
	Harninkontinenz			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Kopfschmerzen	Müdigkeit Schmerz			
Untersuchungen				
		Geringe Erhöhung der Muskel-Kreatin-Kinase im Serum		
Verletzungen und Vergiftungen				
	Unfall			
<p>* Bei der Untersuchung von Patienten mit Synkopen oder Krampfanfällen sollte die Möglichkeit eines Herzblocks oder einer verlängerten Sinuspause berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>** Halluzinationen, Erregungszustände, aggressives Verhalten und ungewöhnliche Träume und Alpträume waren nach Dosisreduzierung oder Absetzen der Behandlung reversibel.</p> <p>*** In Fällen nicht erklärbarer Leberdysfunktion sollte ein Absetzen von Donepezilhydrochlorid erwogen werden.</p>				

4.9 Überdosierung

Donepezilhydrochlorid ist ein spezifischer, reversibler Acetylcholinesterase-Hemmer.

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. 160-fachen der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis von 10 mg pro Tag. An Tieren wurden dosisbezogene Anzeichen einer

cholinergen Stimulation und eine induzierte Herabsetzung der Spontanbewegungen, Bauchlage, schwankender Gang, Tränenabsonderung, klonische Konvulsionen, Atemdepression, Speichelfluss, Pupillenverengung, Faszikulationen und erniedrigte Oberflächentemperatur des Körpers beobachtet.

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 Überdosierung von Donepezilhydrochlorid eingesetzt werden. Auf Wirkung titriertes intrave-

Donepezil-HCl Mylan Filmtabletten



nöses 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 quarternären Anticholinergika wie z.B. Glycopyrrolat angewendet wurden. Es ist nicht bekannt, ob Donepezilhydrochlorid und/oder dessen Metaboliten durch Dialyse (Hämodialyse, Peritoneal-dialyse oder Hämofiltration) entfernt werden können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidementiva, Cholinesterasehemmer

ATC-Code: N06DA02

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* 1000mal stärker wirksam als bei der Hemmung der Butyrylcholinesterase, eines Enzyms, das in erster Linie außerhalb des zentralen Nervensystems vorkommt.

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. Es ist daher nicht anzunehmen, dass Donepezilhydrochlorid das Fortschreiten der Erkrankung beeinflusst.

Die Wirksamkeit der Behandlung 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 Donepezilhydrochlorid 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 Therapie-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.

Siehe untenstehende Tabelle.

Donepezilhydrochlorid bewirkte einen dosisabhängigen statistisch signifikanten Anstieg des Anteils an Patienten, die als Therapie-Responder eingestuft wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Maximale Plasmaspiegel werden etwa 3 bis 4 Stunden nach Einnahme 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 schrittweise zu einem Steady state führt. Ein ungefähres 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.

Metabolismus/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 Plasmadioaktivität, ausgedrückt als Prozentsatz der applizierten Dosis, in erster Linie als unverändertes Donepezilhydrochlorid (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 %) vor. 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 auf eine enterohepatische Rezirkulation von Donepezilhydrochlorid und/oder eines seiner Metaboliten.

Der Abfall der Donepezilhydrochlorid-Konzentrationen im Plasma erfolgt mit einer Halbwertszeit von etwa 70 Stunden.

	% Response	
	Intent-to-Treat-Population	Auswertbare Population
	n = 365	n = 352
Placebo-Gruppe	10 %	10 %
Donepezilhydrochlorid 5 mg-Gruppe	18 %*	18 %*
Donepezilhydrochlorid 10 mg-Gruppe	21 %*	22 %**

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

Geschlecht, Rasse und Rauchgewohnheiten haben keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Donepezilhydrochlorid. Eine spezielle pharmakokinetische Untersuchung von Donepezil an älteren gesunden Menschen, Alzheimer-Patienten oder Patienten mit vaskulärer Demenz wurde nicht durchgeführt. Die mittleren Plasmaspiegel stimmen jedoch bei Patienten weitgehend mit denen von jungen gesunden Freiwilligen überein.

Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung wiesen höhere Konzentrationen von Donepezilhydrochlorid im Steady-state 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 tierexperimentelle Untersuchungen 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).

Donepezilhydrochlorid 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 3000mal 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
Hyprolose
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

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/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen zu 28, 56 und 98 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Donepezil-HCl Mylan 5 mg Filmtabletten
68379.00.00

Donepezil HCl Mylan 10 mg Filmtabletten
68379.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.10.2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig