

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEMAC 5 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa da 5 mg di donepezil cloridrato contiene 4,56 mg di donepezil base.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili.

Compresse bianche, marcate "MEMAC" da un lato e "5" dall'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

MEMAC è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Adulti/Anziani

Il trattamento deve iniziare alla dose di 5 mg/die (monosomministrazione giornaliera). MEMAC deve essere assunto per via orale alla sera, prima di coricarsi. La compressa deve essere posta sulla lingua per potersi disintegrare prima di essere deglutita con o senza acqua, in base alla preferenza del paziente. La dose di 5 mg/die deve essere mantenuta per almeno un mese per poter valutare le prime risposte cliniche al trattamento e consentire il raggiungimento delle concentrazioni allo stato stazionario del donepezil cloridrato. Dopo la valutazione clinica del trattamento somministrato per un mese alla dose di 5 mg/die, la dose di MEMAC potrà essere portata a 10 mg/die (monosomministrazione giornaliera). La massima dose giornaliera raccomandata è di 10 mg/die. Dosi superiori a 10 mg/die non sono state ancora sperimentate in studi clinici.

Il trattamento deve essere avviato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in conformità alle linee guida ufficiali (DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil può essere avviata solo se è disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco. La terapia di mantenimento può proseguire fino a quando esiste un beneficio terapeutico per il paziente e pertanto il beneficio clinico di donepezil deve essere regolarmente rivalutato. Quando l'effetto terapeutico non è più evidente deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento. La risposta individuale al trattamento con donepezil non può essere prevista.

Quando la somministrazione del farmaco viene sospesa, si osserva una graduale riduzione degli effetti benefici di MEMAC.

##### Pazienti con compromissione della funzionalità renale ed epatica

Il medesimo schema posologico può essere applicato ai pazienti con compromissione della funzionalità renale, perché la clearance del donepezil cloridrato non viene modificata in questi pazienti.

Poiché nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado lieve-moderato potrebbe verificarsi una maggiore esposizione al farmaco (vedere paragrafo 5.2), l'incremento della dose deve essere effettuato in base alla tollerabilità individuale. Non sono disponibili dati in pazienti con grave compromissione epatica.

##### Pazienti pediatrici

La somministrazione di MEMAC nei pazienti pediatrici non è raccomandata.

### 4.3 Controindicazioni

MEMAC è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso donepezil cloridrato, i derivati della piperidina oppure gli eccipienti contenuti nella preparazione.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

L'uso di MEMAC non è stato valutato nei pazienti affetti da grave demenza di Alzheimer, da altre forme di demenza o di compromissione della memoria (per es. deterioramento della funzione cognitiva correlato all'età).

*Anestesia:* MEMAC, inibitore della colinesterasi, può determinare nei pazienti sotto anestesia un aumento del rilassamento muscolare determinato dalla succinilcolina.

*Disturbi cardiovascolari:* A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (per es. bradicardia). L'effetto di questo meccanismo può essere particolarmente rilevante nei pazienti con "malattia del nodo del seno" o con altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare, come blocco atrioventricolare o senoatriale.

Sono stati segnalati casi di sincope e convulsioni. Quando questi pazienti vengono esaminati deve essere presa in considerazione l'eventualità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate.

*Disturbi gastrointestinali:* I pazienti che sono maggiormente a rischio per lo sviluppo di ulcera, per esempio quelli con una storia pregressa di ulcera o quelli in terapia concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. Tuttavia, gli studi clinici condotti con MEMAC non hanno evidenziato, rispetto al placebo, un aumento di incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

*Disturbi genitourinari:* I farmaci colinomimetici possono causare ostruzione del flusso vescicale; tuttavia ciò non è stato osservato nel corso degli studi clinici condotti con MEMAC.

*Disturbi neurologici:* Convulsioni: I farmaci colinomimetici possono causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono essere una manifestazione della Malattia di Alzheimer. I farmaci colinomimetici possono peggiorare o causare sintomi extrapiramidali.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM): la sindrome neurolettica maligna (SNM) è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita ed è caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione della coscienza e livelli elevati di creatinofosfochinasi nel siero. La SNM è stata riscontrata molto raramente in associazione con donepezil, in particolare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali antipsicotici.

Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di una sindrome neurolettica maligna o presenta una febbre elevata inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche della SNM, il trattamento deve essere interrotto.

*Disturbi polmonari:* A causa della loro azione colinomimetica, gli inibitori della colinesterasi devono essere prescritti con cautela ai pazienti con una storia di asma o di pneumopatia ostruttiva.

La somministrazione concomitante di MEMAC con altri inibitori della colinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico, deve essere evitata.

*Compromissione epatica grave:* non sono disponibili dati in pazienti con grave compromissione epatica.

#### Mortalità negli studi clinici sulla demenza vascolare:

Sono stati effettuati tre studi clinici della durata di sei mesi in soggetti che rientravano nei criteri NINDS-AIREN per una probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono utili per

identificare i pazienti la cui demenza sembra essere dovuta solo a cause vascolari e per escludere pazienti con malattia di Alzheimer. Nel primo studio il tasso di mortalità è stato di 2/198 (1,0%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) nel gruppo placebo. Nel secondo studio, il tasso di mortalità è stato 4/208 (1,9%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) nel gruppo placebo. Nel terzo studio il tasso di mortalità è stato 11/648 (1,7%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel placebo.

Combinando i risultati dei tre studi VaD il tasso di mortalità nel gruppo donepezil cloridrato (1,7%) è stato numericamente più elevato rispetto al placebo (1,1%), tuttavia questa differenza non è statisticamente significativa. La maggior parte dei decessi nei pazienti trattati sia con donepezil cloridrato che con placebo sembrano risultare da diverse cause vascolari, prevedibili nella popolazione anziana con malattia vascolare. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari, fatali e non fatali non ha mostrato una differenza tra il gruppo donepezil cloridrato e placebo.

Negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n=4.146) e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati combinati con altri studi sulla demenza, inclusi quelli sulla demenza vascolare (totale n= 6.888), il tasso di mortalità nel gruppo placebo è risultato numericamente superiore a quello del gruppo donepezil cloridrato.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti non inibiscono nell'uomo il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina. Il metabolismo del donepezil cloridrato non viene modificato dalla somministrazione concomitante di digossina o cimetidina. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'isoenzima 3A4 del citocromo P450, e in minore misura il 2D6, sono coinvolti nel metabolismo del donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti *in vitro* hanno evidenziato che il ketoconazolo e la chinidina, rispettivamente inibitori del CYP3A4 e del 2D6, inibiscono il metabolismo del donepezil. Pertanto, questi e altri inibitori del CYP3A4, come l'itraconazolo e l'eritromicina, e altre inibitori del CYP2D6, come la fluoxetina, possono inibire il metabolismo di donepezil. In uno studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo ha determinato un aumento delle concentrazioni medie di donepezil di circa il 30%. Gli induttori enzimatici come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcol, possono ridurre i livelli di donepezil. Poiché non si conosce l'entità di un effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni farmacologiche richiede cautela. Donepezil cloridrato può interferire con i medicinali dotati di attività anticolinergica. E' inoltre possibile un'attività sinergica con il trattamento concomitante a base di medicinali come la succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari o colinomimetici o con i beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso del donepezil in gravidanza.

Studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni, ma hanno evidenziato una tossicità peri e post natale (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. MEMAC non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

##### Allattamento

Il donepezil viene escreto nel latte di ratti femmina. Non è noto se il donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno umano e non sono stati condotti studi clinici sulle donne che allattano. Pertanto, le donne in trattamento con donepezil devono evitare l'allattamento al seno.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Il donepezil ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari. La demenza può compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Inoltre, il donepezil può causare affaticamento, capogiri e crampi muscolari, soprattutto nella fase iniziale del trattamento o quando si aumenta la dose. Il medico curante deve valutare costantemente la capacità dei pazienti in trattamento con donepezil di continuare a guidare o usare macchinari complessi.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni sono diarrea, crampi muscolari, affaticamento, nausea, vomito e insonnia.

Gli effetti indesiderati segnalati in più di un singolo caso sono elencate di seguito, divisi per classe di sistemica organica e frequenza. Le reazioni avverse sono definite: molto comune: ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe sistemica organica	Molto comune	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari
Infezioni e infestazioni		Comune raffreddore			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni** Agitazione** Comportamento aggressivo** Sogni anomali e incubi**			
Patologie del Sistema Nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Convulsioni*	Sintomi extrapiramidali	Sindrome Neurolettica Maligna
Patologie cardiache			Bradicardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Disturbi addominali	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie epato-biliari				Disfunzione epatica, inclusa epatite ***	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari			
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore			
Esami diagnostici			Incrementi minimi nelle concentrazioni sieriche della creatininasasi		

			muscolare		
Traumatismi, avvelenamento		Incidenti			

\* In caso di sincope e convulsioni, deve essere presa in considerazione la possibilità di insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).

\*\* Casi di allucinazioni, sogni anomali, incubi, agitazione e comportamento aggressivo si sono risolti con la riduzione della dose o con la sospensione del trattamento.

\*\*\* In caso di disfunzione epatica ad eziologia sconosciuta, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con MEMAC.

#### 4.9 Sovradosaggio

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di donepezil cloridrato somministrato a topi e ratti è stata calcolata una dose letale media pari a 45 mg/kg e 32 mg/kg rispettivamente; tale dose corrisponde a circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, uguale a 10 mg/die. Nel corso degli studi clinici condotti sugli animali sono stati osservati i segni di una stimolazione colinergica dose-correlata, tra i quali: riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, deambulazione claudicante, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazione muscolare ed abbassamento della temperatura corporea.

Il sovradosaggio con gli inibitori della colinesterasi può causare crisi colinergiche caratterizzate da nausea grave, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. Esiste la possibilità di un aumento della debolezza muscolare che, in presenza di un coinvolgimento della muscolatura respiratoria, può esitare nel decesso del paziente.

Come per tutti i casi di sovradosaggio, è necessario avvalersi di misure generali di supporto. Gli anticolinergici terziari, come l'atropina, possono essere utilizzati come antidoti in caso di sovradosaggio di MEMAC. Si raccomanda la somministrazione di atropina solfato titolata per via endovenosa per ottenere l'effetto desiderato: una dose iniziale da 1,0 a 2,0 mg ev con un aggiustamento delle dosi successive in base alla risposta clinica.

Alterazioni delle risposte pressorie e della frequenza cardiaca si sono verificate con altri colinomimetici somministrati contemporaneamente agli anticolinergici quaternari come il glicopirrolato. Non è noto se il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti vengano eliminati con la dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale o emofiltrazione).

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci anti-demenza, anticolinesterasici.

Codice ATC: N06DA02

Il donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi, la colinesterasi maggiormente presente nel cervello. Il donepezil cloridrato inibisce questo enzima con una potenza *in vitro* pari a 1.000 volte quella della butirilcolinesterasi, enzima presente principalmente al di fuori del sistema nervoso centrale.

#### Demenza di Alzheimer:

Nei pazienti affetti dalla demenza di Alzheimer che hanno preso parte agli studi clinici, la somministrazione di dosi giornaliere singole di MEMAC da 5 mg o 10 mg ha determinato un'inibizione dell'attività acetilcolinesterasica allo stato stazionario (misurata nelle membrane degli eritrociti) uguale al 63,6% e al 77,3% rispettivamente, quando rilevata dopo la somministrazione della dose. È stato osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti in seguito all'impiego di Donepezil cloridrato è correlata alle variazioni registrate dalla scala ADAS-Cog, una scala sensibile utilizzata per valutare

specifici aspetti della funzione cognitiva. La capacità del donepezil cloridrato di alterare il decorso della patologia neurologica di base non è stata studiata. Pertanto, non è possibile affermare che MEMAC possa in alcun modo modificare l'evoluzione della malattia.

L'efficacia del trattamento con MEMAC è stata valutata in 4 studi clinici controllati verso placebo, di cui 2 della durata di 6 mesi e 2 della durata di 1 anno.

Negli studi clinici della durata di 6 mesi, alla conclusione del trattamento con donepezil, è stata effettuata un'analisi basata su una combinazione di 3 criteri di efficacia: *ADAS-Cog* (scala per la misurazione della performance cognitiva), *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* (scala per la misurazione delle funzioni globali) e *Activities of Daily Living Subscale della Clinical Dementia Rating Scale* (scala per la misurazione dei rapporti interpersonali e sociali, delle attività domestiche, degli hobby e della cura personale).

Sono stati definiti pazienti che hanno risposto al trattamento, tutti coloro che sono rientrati nei criteri qui di seguito elencati:

Risposta=      Miglioramento alla *ADAS-Cog* di almeno 4 punti  
                     Nessun deterioramento alla *CIBIC*  
                     Nessun deterioramento alla *Activities of Daily Living Subscale* della *Clinical Dementia Rating Scale*

	% di Risposta	
	Popolazione "Intent to treat" n = 365	Popolazione valutabile n = 352
Gruppo Placebo	10%	10%
Gruppo MEMAC 5 mg	18%*	18%*
Gruppo MEMAC 10 mg	21%*	22%**

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

MEMAC ha prodotto un aumento statisticamente significativo e dose-dipendente della percentuale di pazienti che sono stati giudicati *responder* al trattamento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** i massimi livelli plasmatici vengono raggiunti circa 3-4 ore dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche e l'area sotto la curva aumentano proporzionalmente alla dose. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore e pertanto la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere consente un raggiungimento graduale dello stato stazionario. Lo stato stazionario approssimativo viene raggiunto entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacologica ad esse correlata presentano una variazione minima nell'arco della giornata.

L'assunzione di cibo non altera l'assorbimento di donepezil cloridrato.

**Distribuzione:** il donepezil cloridrato è per il 95% legato alle proteine plasmatiche. Non si conosce il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-demetildonepezil. La distribuzione del donepezil cloridrato nei vari tessuti corporei non è stata studiata in modo definitivo. Tuttavia, nel corso di uno studio sulla distribuzione nella massa corporea condotto su volontari sani maschi, è stato osservato che 240 ore dopo la somministrazione di una singola dose da 5 mg di Donepezil cloridrato marcato con <sup>14</sup>C, circa il 28% del marcato non viene eliminato. Questo dato suggerisce che il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per oltre 10 giorni.

**Metabolismo ed Escrezione:** il donepezil cloridrato viene sia escreto immodificato nelle urine sia metabolizzato dal sistema citocromo P450 in diversi metaboliti, alcuni dei quali non sono stati identificati. In seguito alla somministrazione di una singola dose da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con <sup>14</sup>C, la

radioattività plasmatica, espressa quale percentuale della dose somministrata, era principalmente presente sotto forma di Donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-demetil donepezil (11% - l'unico metabolita che presenta un'attività simile a quella del donepezil cloridrato), donepezil-cis N-ossido (9%), 5-O-demetil donepezil (7 %) e il coniugato glucuronide del 5-O-demetil-donepezil (3%). Circa il 57% della radioattività totale somministrata è stato eliminato nelle urine (il 17% sotto forma di farmaco immodificato) e il 14,5% nelle feci; questo fatto suggerisce che la biotrasformazione e l'escrezione urinaria sono le principali vie di eliminazione. Non vi sono prove che suggeriscano che il donepezil cloridrato e o i suoi metaboliti subiscano il ricircolo enteroepatico.

Le concentrazioni plasmatiche di donepezil diminuiscono con un'emivita di circa 70 ore.

Il sesso, la razza e il tabagismo non determinano alterazioni clinicamente significative delle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La farmacocinetica del donepezil non è stata espressamente studiata nei soggetti anziani sani o nei pazienti con demenza di Alzheimer o demenza vascolare. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie in questi pazienti corrispondono strettamente a quelle rilevate nei volontari giovani sani.

Nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato è stato osservato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di donepezil allo stato stazionario; l'AUC media aumenta del 48%, mentre la  $C_{max}$  media aumenta del 39% (vedere paragrafo 4.2).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli ampi studi condotti sugli animali da esperimento hanno dimostrato che donepezil cloridrato causa un numero esiguo di effetti diversi da quelli che rientrano negli effetti farmacologici, coerenti con la sua azione di stimolante colinergico (vedere paragrafo 4.9).

Donepezil non ha prodotto effetti mutageni nei test di mutazione condotti sulle cellule dei batteri e dei mammiferi. Alcuni effetti clastogeni sono stati osservati *in vitro* in corrispondenza di concentrazioni chiaramente tossiche per le cellule e 3.000 volte maggiori delle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Non sono stati osservati effetti clastogeni o genotossici nel modello *in vivo* del micronucleo del topo.

Gli studi di carcinogenesi a lungo termine, condotti sia su ratti sia su topi, non hanno evidenziato potenziale cancerogeno.

Il donepezil cloridrato non ha avuto effetti negativi sulla fertilità dei ratti e non sono stati rilevati effetti teratogeni nei ratti o conigli, ma ha avuto un lieve effetto sul numero dei nati morti e sulla sopravvivenza dei neonati prematuri quando è stato somministrato a ratte gravide con dosi 50 volte superiori alla massima dose impiegata nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo  
Silice colloidale anidra  
k-carragenina  
Alcol polivinilico

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/PVdC/PE/PVdC/PVC/Alluminio)

Confezioni da 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 o 120 compresse.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smatimento**

Nessuna istruzione particolare.

#### **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Bracco S.p.A.** - Via E. Folli, 50 - 20134 Milano

#### **8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

7 compresse orodispersibili da 5 mg	AIC n. 033255035
28 compresse orodispersibili da 5 mg	AIC n. 033255047
30 compresse orodispersibili da 5 mg	AIC n. 033255050
50 compresse orodispersibili da 5 mg	AIC n. 033255175
56 compresse orodispersibili da 5 mg	AIC n. 033255062
60 compresse orodispersibili da 5 mg	AIC n. 033255074
98 compresse orodispersibili da 5 mg	AIC n. 033255086
120 compresse orodispersibili da 5 mg	AIC n. 033255098

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Marzo 2008

Rinnovo: 26 marzo 2010

#### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agosto 2013

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MEMAC 10 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa da 10 mg di donepezil cloridrato contiene 9,12 mg di donepezil base.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili.

Compresse gialle, marcate "MEMAC" da un lato e "10" dall'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

MEMAC è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Adulti/Anziani

Il trattamento deve iniziare alla dose di 5 mg/die (monosomministrazione giornaliera). MEMAC deve essere assunto per via orale alla sera, prima di coricarsi. La compressa deve essere posta sulla lingua per potersi disintegrare prima di essere deglutita con o senza acqua, in base alla preferenza del paziente. La dose di 5 mg/die deve essere mantenuta per almeno un mese per poter valutare le prime risposte cliniche al trattamento e consentire il raggiungimento delle concentrazioni allo stato stazionario del donepezil cloridrato. Dopo la valutazione clinica del trattamento somministrato per un mese alla dose di 5 mg/die, la dose di MEMAC potrà essere portata a 10 mg/die (monosomministrazione giornaliera). La massima dose giornaliera raccomandata è di 10 mg/die. Dosi superiori a 10 mg/die non sono state ancora sperimentate in studi clinici.

Il trattamento deve essere avviato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in conformità alle linee guida ufficiali (DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil può essere avviata solo se è disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco. La terapia di mantenimento può proseguire fino a quando esiste un beneficio terapeutico per il paziente e pertanto il beneficio clinico di donepezil deve essere regolarmente rivalutato. Quando l'effetto terapeutico non è più evidente deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento. La risposta individuale al trattamento con donepezil non può essere prevista.

Quando la somministrazione del farmaco viene sospesa, si osserva una graduale riduzione degli effetti benefici di MEMAC.

##### Pazienti con compromissione della funzionalità renale ed epatica

Il medesimo schema posologico può essere applicato ai pazienti con compromissione della funzionalità renale, perché la clearance del donepezil cloridrato non viene modificata in questi pazienti.

Poiché nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado lieve-moderato potrebbe verificarsi una maggiore esposizione al farmaco (vedere paragrafo 5.2), l'incremento della dose deve essere effettuato in base alla tollerabilità individuale. Non sono disponibili dati in pazienti con grave compromissione epatica.

### Pazienti pediatrici

La somministrazione di MEMAC nei pazienti pediatrici non è raccomandata.

### **4.3 Controindicazioni**

MEMAC è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso donepezil cloridrato, i derivati della piperidina oppure gli eccipienti contenuti nella preparazione.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso**

L'uso di MEMAC non è stato valutato nei pazienti affetti da grave demenza di Alzheimer, da altre forme di demenza o di compromissione della memoria (per es. deterioramento della funzione cognitiva correlato all'età).

Anestesia: MEMAC, inibitore della colinesterasi, può determinare nei pazienti sotto anestesia un aumento del rilassamento muscolare determinato dalla succinilcolina.

Disturbi cardiovascolari: A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (per es. bradicardia). L'effetto di questo meccanismo può essere particolarmente rilevante nei pazienti con "malattia del nodo del seno" o con altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare, come blocco atrioventricolare o senoatriale.

Sono stati segnalati casi di sincope e convulsioni. Quando questi pazienti vengono esaminati deve essere presa in considerazione l'eventualità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate.

Disturbi gastrointestinali: I pazienti che sono maggiormente a rischio per lo sviluppo di ulcera, per esempio quelli con una storia pregressa di ulcera o quelli in terapia concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. Tuttavia, gli studi clinici condotti con MEMAC non hanno evidenziato, rispetto al placebo, un aumento di incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

Disturbi genitourinari: I farmaci colinomimetici possono causare ostruzione del flusso vescicale; tuttavia ciò non è stato osservato nel corso degli studi clinici condotti con MEMAC.

Disturbi neurologici: Convulsioni: I farmaci colinomimetici possono causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono essere una manifestazione della Malattia di Alzheimer. I farmaci colinomimetici possono peggiorare o causare sintomi extrapiramidali.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM): la sindrome neurolettica maligna (SNM) è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita ed è caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione della coscienza e livelli elevati di creatinfosfochinasi nel siero. La SNM è stata riscontrata molto raramente in associazione con donepezil, in particolare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali antipsicotici.

Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di una sindrome neurolettica maligna o presenta una febbre elevata inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche della SNM, il trattamento deve essere interrotto.

Disturbi polmonari: A causa della loro azione colinomimetica, gli inibitori della colinesterasi devono essere prescritti con cautela ai pazienti con una storia di asma o di pneumopatia ostruttiva.

La somministrazione concomitante di MEMAC con altri inibitori della colinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico, deve essere evitata.

Compromissione epatica grave: non sono disponibili dati in pazienti con grave compromissione epatica.

Mortalità negli studi clinici sulla demenza vascolare:

Sono stati effettuati tre studi clinici della durata di sei mesi in soggetti che rientravano nei criteri NINDS-AIREN per una probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono utili per identificare i pazienti la cui demenza sembra essere dovuta solo a cause vascolari e per escludere pazienti con malattia di Alzheimer. Nel primo studio il tasso di mortalità è stato di 2/198 (1,0%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) nel gruppo placebo. Nel secondo studio, il tasso di mortalità è stato 4/208 (1,9%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) nel gruppo placebo. Nel terzo studio il tasso di mortalità è stato 11/648 (1,7%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel placebo.

Combinando i risultati dei tre studi VaD il tasso di mortalità nel gruppo donepezil cloridrato (1,7%) è stato numericamente più elevato rispetto al placebo (1,1%), tuttavia questa differenza non è statisticamente significativa. La maggior parte dei decessi nei pazienti trattati sia con donepezil cloridrato che con placebo sembrano risultare da diverse cause vascolari, prevedibili nella popolazione anziana con malattia vascolare. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari, fatali e non fatali non ha mostrato una differenza tra il gruppo donepezil cloridrato e placebo.

Negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n=4.146) e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati combinati con altri studi sulla demenza, inclusi quelli sulla demenza vascolare (totale n= 6.888), il tasso di mortalità nel gruppo placebo è risultato numericamente superiore a quello del gruppo donepezil cloridrato.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti non inibiscono nell'uomo il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina. Il metabolismo del donepezil cloridrato non viene modificato dalla somministrazione concomitante di digossina o cimetidina. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'isoenzima 3A4 del citocromo P450, e in minore misura il 2D6, sono coinvolti nel metabolismo del donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti *in vitro* hanno evidenziato che il ketoconazolo e la chinidina, rispettivamente inibitori del CYP3A4 e del 2D6, inibiscono il metabolismo del donepezil. Pertanto, questi e altri inibitori del CYP3A4, come l'itraconazolo e l'eritromicina, e altre inibitori del CYP2D6, come la fluoxetina, possono inibire il metabolismo di donepezil. In uno studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo ha determinato un aumento delle concentrazioni medie di donepezil di circa il 30%. Gli induttori enzimatici come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcol, possono ridurre i livelli di donepezil. Poiché non si conosce l'entità di un effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni farmacologiche richiede cautela. Donepezil cloridrato può interferire con i medicinali dotati di attività anticolinergica. E' inoltre possibile un'attività sinergica con il trattamento concomitante a base di medicinali come la succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari o colinomimetici o con i beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso del donepezil in gravidanza.

Studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni, ma hanno evidenziato una tossicità peri e post natale (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. MEMAC non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

##### Allattamento

Il donepezil viene escreto nel latte di ratti femmina. Non è noto se il donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno umano e non sono stati condotti studi clinici sulle donne che allattano. Pertanto, le donne in trattamento con donepezil devono evitare l'allattamento al seno.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Il donepezil ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari. La demenza può compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Inoltre, il donepezil può causare affaticamento, capogiri e crampi muscolari, soprattutto nella fase iniziale del trattamento o quando si

aumenta la dose. Il medico curante deve valutare costantemente la capacità dei pazienti in trattamento con donepezil di continuare a guidare o usare macchinari complessi.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni sono diarrea, crampi muscolari, affaticamento, nausea, vomito e insonnia.

Gli effetti indesiderati segnalati in più di un singolo caso sono elencate di seguito, divisi per classe di sistemica organica e frequenza. Le reazioni avverse sono definite: molto comune: ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe sistemica organica	Molto comune	Comuni	Non comuni	Rari	Molto Rari
Infezioni e infestazioni		Comune raffreddore			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni* * Agitazione** Comportament o aggressivo** Sogni anomali e incubi**			
Patologie del Sistema Nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Convulsioni*	Sintomi extrapiramidali	Sindrome Neurolettica Maligna
Patologie cardiache			Bradicardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Disturbi addominali	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie epato-biliari				Disfunzione epatica, inclusa epatite ***	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari			
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di	Cefalea	Affaticamento Dolore			

somministrazione					
Esami diagnostici			Incrementi minimi nelle concentrazioni sieriche della creatin chinasi muscolare		
Traumatismi, avvelenamento		Incidenti			

\* In caso di sincope e convulsioni, deve essere presa in considerazione la possibilità di insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).

\*\* Casi di allucinazioni, sogni anomali, incubi, agitazione e comportamento aggressivo si sono risolti con la riduzione della dose o con la sospensione del trattamento.

\*\*\* In caso di disfunzione epatica ad eziologia sconosciuta, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con MEMAC.

#### 4.9 Sovradosaggio

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di donepezil cloridrato somministrato a topi e ratti è stata calcolata una dose letale media pari a 45 mg/kg e 32 mg/kg rispettivamente; tale dose corrisponde a circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, uguale a 10 mg/die. Nel corso degli studi clinici condotti sugli animali sono stati osservati i segni di una stimolazione colinergica dose-correlata, tra i quali: riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, deambulazione claudicante, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazione muscolare ed abbassamento della temperatura corporea.

Il sovradosaggio con gli inibitori della colinesterasi può causare crisi colinergiche caratterizzate da nausea grave, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. Esiste la possibilità di un aumento della debolezza muscolare che, in presenza di un coinvolgimento della muscolatura respiratoria, può esitare nel decesso del paziente.

Come per tutti i casi di sovradosaggio, è necessario avvalersi di misure generali di supporto. Gli anticolinergici terziari, come l'atropina, possono essere utilizzati come antidoti in caso di sovradosaggio di MEMAC. Si raccomanda la somministrazione di atropina solfato titolata per via endovenosa per ottenere l'effetto desiderato: una dose iniziale da 1,0 a 2,0 mg ev con un aggiustamento delle dosi successive in base alla risposta clinica.

Alterazioni delle risposte pressorie e della frequenza cardiaca si sono verificate con altri colinomimetici somministrati contemporaneamente agli anticolinergici quaternari come il glicopirrolato. Non è noto se il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti vengano eliminati con la dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale o emofiltrazione).

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci anti-demenza, anticolinesterasici.

Codice ATC: N06DA02

Il donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi, la colinesterasi maggiormente presente nel cervello. Il donepezil cloridrato inibisce questo enzima con una potenza *in vitro* pari a 1.000 volte quella della butirilcolinesterasi, enzima presente principalmente al di fuori del sistema nervoso centrale.

#### Demenza di Alzheimer:

Nei pazienti affetti dalla demenza di Alzheimer che hanno preso parte agli studi clinici, la somministrazione di dosi giornaliere singole di MEMAC da 5 mg o 10 mg ha determinato un'inibizione dell'attività

acetilcolinesterasica allo stato stazionario (misurata nelle membrane degli eritrociti) uguale al 63,6% e al 77,3% rispettivamente, quando rilevata dopo la somministrazione della dose. È stato osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti in seguito all'impiego di Donepezil cloridrato è correlata alle variazioni registrate dalla scala ADAS-Cog, una scala sensibile utilizzata per valutare specifici aspetti della funzione cognitiva. La capacità del donepezil cloridrato di alterare il decorso della patologia neurologica di base non è stata studiata. Pertanto, non è possibile affermare che MEMAC possa in alcun modo modificare l'evoluzione della malattia.

L'efficacia del trattamento con MEMAC è stata valutata in 4 studi clinici controllati verso placebo, di cui 2 della durata di 6 mesi e 2 della durata di 1 anno.

Negli studi clinici della durata di 6 mesi, alla conclusione del trattamento con donepezil, è stata effettuata un'analisi basata su una combinazione di 3 criteri di efficacia: *ADAS-Cog* (scala per la misurazione della performance cognitiva), *Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input* (scala per la misurazione delle funzioni globali) e *Activities of Daily Living Subscale della Clinical Dementia Rating Scale* (scala per la misurazione dei rapporti interpersonali e sociali, delle attività domestiche, degli hobby e della cura personale).

Sono stati definiti pazienti che hanno risposto al trattamento, tutti coloro che sono rientrati nei criteri qui di seguito elencati:

Risposta=      Miglioramento alla *ADAS-Cog* di almeno 4 punti  
                     Nessun deterioramento alla *CIBIC*  
                     Nessun deterioramento alla *Activities of Daily Living Subscale della Clinical Dementia Rating Scale*

	% di Risposta	
	Popolazione "Intent to treat" n = 365	Popolazione valutabile n = 352
Gruppo Placebo	10%	10%
Gruppo MEMAC 5 mg	18%*	18%*
Gruppo MEMAC 10 mg	21%*	22%**

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

MEMAC ha prodotto un aumento statisticamente significativo e dose-dipendente della percentuale di pazienti che sono stati giudicati *responder* al trattamento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** i massimi livelli plasmatici vengono raggiunti circa 3-4 ore dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche e l'area sotto la curva aumentano proporzionalmente alla dose. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore e pertanto la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere consente un raggiungimento graduale dello stato stazionario. Lo stato stazionario approssimativo viene raggiunto entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacologica ad esse correlata presentano una variazione minima nell'arco della giornata.

L'assunzione di cibo non altera l'assorbimento di donepezil cloridrato.

**Distribuzione:** il donepezil cloridrato è per il 95% legato alle proteine plasmatiche. Non si conosce il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-demetildonepezil. La distribuzione del donepezil cloridrato nei vari tessuti corporei non è stata studiata in modo definitivo. Tuttavia, nel corso di uno studio sulla distribuzione nella massa corporea condotto su volontari sani maschi, è stato osservato che 240 ore dopo la somministrazione di una singola dose da 5 mg di Donepezil cloridrato marcato con <sup>14</sup>C, circa il 28% del marcato non viene eliminato. Questo dato suggerisce che il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per oltre 10 giorni.

Metabolismo ed Escrezione: il donepezil cloridrato viene sia escreto immodificato nelle urine sia metabolizzato dal sistema citocromo P450 in diversi metaboliti, alcuni dei quali non sono stati identificati. In seguito alla somministrazione di una singola dose da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con <sup>14</sup>C, la radioattività plasmatica, espressa quale percentuale della dose somministrata, era principalmente presente sotto forma di Donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-demetil donepezil (11% - l'unico metabolita che presenta un'attività simile a quella del donepezil cloridrato), donepezil-cis N-ossido (9%), 5-O-demetil donepezil (7 %) e il coniugato glucuronide del 5-O-demetil-donepezil (3%). Circa il 57% della radioattività totale somministrata è stato eliminato nelle urine (il 17% sotto forma di farmaco immodificato) e il 14,5% nelle feci; questo fatto suggerisce che la biotrasformazione e l'escrezione urinaria sono le principali vie di eliminazione. Non vi sono prove che suggeriscano che il donepezil cloridrato e o i suoi metaboliti subiscano il ricircolo enteroepatico.

Le concentrazioni plasmatiche di donepezil diminuiscono con un'emivita di circa 70 ore.

Il sesso, la razza e il tabagismo non determinano alterazioni clinicamente significative delle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La farmacocinetica del donepezil non è stata espressamente studiata nei soggetti anziani sani o nei pazienti con demenza di Alzheimer o demenza vascolare. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie in questi pazienti corrispondono strettamente a quelle rilevate nei volontari giovani sani.

Nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato è stato osservato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di donepezil allo stato stazionario; l'AUC media aumenta del 48%, mentre la C<sub>max</sub> media aumenta del 39% (vedere paragrafo 4.2).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli ampi studi condotti sugli animali da esperimento hanno dimostrato che donepezil cloridrato causa un numero esiguo di effetti diversi da quelli che rientrano negli effetti farmacologici, coerenti con la sua azione di stimolante colinergico (vedere paragrafo 4.9).

Donepezil non ha prodotto effetti mutageni nei test di mutazione condotti sulle cellule dei batteri e dei mammiferi. Alcuni effetti clastogeni sono stati osservati *in vitro* in corrispondenza di concentrazioni chiaramente tossiche per le cellule e 3.000 volte maggiori delle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Non sono stati osservati effetti clastogeni o genotossici nel modello *in vivo* del micronucleo del topo.

Gli studi di carcinogenesi a lungo termine, condotti sia su ratti sia su topi, non hanno evidenziato potenziale cancerogeno.

Il donepezil cloridrato non ha avuto effetti negativi sulla fertilità dei ratti e non sono stati rilevati effetti teratogeni nei ratti o conigli, ma ha avuto un lieve effetto sul numero dei nati morti e sulla sopravvivenza dei neonati prematuri quando è stato somministrato a ratte gravide con dosi 50 volte superiori alla massima dose impiegata nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo  
Silice colloidale anidra  
k-carragenina  
Alcol polivinilico  
Ossido di ferro giallo

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (PVC/PVdC/PE/PVdC/PVC/Alluminio)

Confezioni da 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 o 120 compresse.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smatimento**

Nessuna istruzione particolare.

### **7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Bracco S.p.A.** - Via E. Folli, 50 - 20134 Milano

### **8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

7 compresse orodispersibili da 10 mg	AIC n. 033255100
28 compresse orodispersibili da 10 mg	AIC n. 033255112
30 compresse orodispersibili da 10 mg	AIC n. 033255124
50 compresse orodispersibili da 10 mg	AIC n. 033255187
56 compresse orodispersibili da 10 mg	AIC n. 033255136
60 compresse orodispersibili da 10 mg	AIC n. 033255148
98 compresse orodispersibili da 10 mg	AIC n. 033255151
120 compresse orodispersibili da 10 mg	AIC n. 033255163

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Marzo 2008

Rinnovo: 26 marzo 2010

### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agosto 2013

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **5.1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

MEMAC 5 mg compresse rivestite con film

MEMAC 10 mg compresse rivestite con film

### **5.2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa contiene 5 mg di donepezil cloridrato equivalente a 4,56 mg di donepezil base. 87,17 mg di lattosio/compressa rivestita con film.

Ciascuna compressa contiene 10 mg di donepezil cloridrato equivalente a 9,12 mg di donepezil base. 174,33 mg di lattosio/compressa rivestita con film.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1.

### **5.3 FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

5 mg: compresse bianche, biconvesse, di forma rotonda.

10 mg: compresse gialle, biconvesse, di forma rotonda.

## 5.4 INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

MEMAC è indicato per il trattamento sintomatico della Demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Adulti ed anziani

Il trattamento inizia con la dose di 5 mg in unica somministrazione giornaliera.

MEMAC deve essere assunto per via orale alla sera, prima di coricarsi. Tale dose deve essere mantenuta per almeno un mese per consentire la rilevazione delle prime risposte cliniche al trattamento e per permettere al principio attivo di raggiungere la concentrazione ematica di steady-state. A seguito di una valutazione clinica condotta dopo un mese di terapia con la dose di 5 mg al giorno, la dose di MEMAC può essere aumentata a 10 mg/die sempre in unica somministrazione. La dose giornaliera massima raccomandata è di 10 mg. Dosi superiori ai 10 mg al giorno non sono state studiate nel corso di studi clinici.

Il trattamento deve essere avviato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in conformità alle linee guida accettate (DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil può essere avviata solo se è disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco. La terapia di mantenimento può proseguire fino a quando esiste un beneficio terapeutico per il paziente e pertanto il beneficio clinico di donepezil deve essere regolarmente rivalutato. Quando l'effetto terapeutico non è più evidente deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento. La risposta individuale al trattamento con donepezil non può essere prevista.

Dopo l'interruzione della terapia si osserva una graduale riduzione degli effetti benefici di MEMAC.

#### Pazienti con compromissione della funzionalità renale ed epatica

I pazienti con compromissione della funzionalità renale possono essere trattati con gli stessi dosaggi poiché la clearance di Donepezil cloridrato non è influenzata da questa condizione.

Poiché nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado lieve-moderato può verificarsi una maggiore esposizione al farmaco (vedere paragrafo 5.2), l'incremento della dose deve essere effettuato in base alla tollerabilità individuale. Non sono disponibili dati in pazienti con grave compromissione epatica.

Bambini L'uso di MEMAC non è raccomandato nei bambini.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità accertata verso donepezil cloridrato o verso altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico al principio attivo (derivati piperidinici) oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non è stato valutato l'uso di MEMAC nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer grave, da altre forme di demenza o di compromissione della memoria (p. es. deterioramento della funzione cognitiva correlato all'età).

#### Anestesia:

MEMAC, come inibitore della colinesterasi, può determinare nei pazienti sotto anestesia un aumento del rilassamento muscolare simile a quello determinato dalla succinilcolina.

#### Disturbi cardiovascolari:

Gli inibitori della colinesterasi, a causa della loro azione farmacologica, possono indurre riduzione della frequenza cardiaca (bradicardia). Nei pazienti con malattia del nodo del seno o con altre anomalie della conduzione cardiaca sopraventricolare come blocco atrio-ventricolare o seno-atriale, l'effetto di ipertono colinergico può essere clinicamente rilevante.

Sono stati segnalati casi di sincope e convulsioni. Quando questi pazienti vengono esaminati deve essere presa in considerazione l'eventualità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate.

#### Disturbi gastro-intestinali:

I pazienti a rischio di ulcera come ad es. quelli con storia di malattia ulcerosa o quelli in terapia concomitante con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. Tuttavia studi clinici con MEMAC non hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale rispetto al placebo.

#### Disturbi genito-urinari:

I farmaci colinomimetici possono causare ostruzione del flusso urinario; tuttavia ciò non è stato osservato negli studi clinici con MEMAC.

#### Disturbi neurologici:

Convulsioni: si ritiene che le sostanze colinomimetiche possano causare convulsioni generalizzate, tuttavia i disturbi convulsivi possono anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer.

I farmaci colinomimetici possono peggiorare o causare sintomi extrapiramidali.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM): la sindrome neurolettica maligna (SNM) è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita ed è caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione della coscienza e livelli elevati di creatinfosfochinasi nel siero. La SNM è stata riscontrata molto raramente in associazione con donepezil, in particolare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali antipsicotici.

Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di una sindrome neurolettica maligna o presenta una febbre elevata inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche della SNM, il trattamento deve essere interrotto.

#### Disturbi polmonari:

Gli inibitori della colinesterasi, a causa della loro azione colinomimetica, devono essere prescritti con attenzione ai pazienti con asma o con malattie ostruttive delle vie respiratorie.

La somministrazione concomitante di MEMAC con altri inibitori della colinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico, deve essere evitata.

#### Compromissione epatica grave:

Non sono disponibili dati in pazienti con grave compromissione epatica.

Questo medicinale contiene lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, ad es. galattosemia, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Mortalità negli studi clinici sulla demenza vascolare:

Sono stati effettuati tre studi clinici della durata di sei mesi in soggetti che rientravano nei criteri NINDS-AIREN per una probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stabiliti per identificare i pazienti la cui demenza sembra essere dovuta solo a cause vascolari e per escludere pazienti con malattia di Alzheimer. Nel primo studio il tasso di mortalità è stato di 2/198 (1,0 %) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4 %) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5 %) nel gruppo placebo. Nel secondo studio, il tasso di mortalità è stato 4/208 (1,9 %) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4 %) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5 %) nel placebo. Nel terzo studio il tasso di mortalità è stato 11/648 (1,7 %) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0 %) nel placebo.

Combinando i risultati dei tre studi VaD il tasso di mortalità nel gruppo donepezil cloridrato (1,7 %) è stato numericamente più alto rispetto al placebo, tuttavia questa differenza non è statisticamente significativa. La maggior parte dei decessi nei pazienti trattati sia con donepezil cloridrato che con placebo sembrano risultare da diverse cause vascolari, prevedibili nella popolazione anziana con malattia vascolare. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari, fatali e non fatali non ha dimostrato una differenza tra il gruppo donepezil cloridrato e placebo negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n= 4146) e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati combinati con altri studi sulla demenza, inclusi quelli sulla demenza vascolare (numero totale: 6888), il tasso di mortalità nel gruppo placebo è risultato numericamente superiore a quello del gruppo donepezil cloridrato.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti non inibiscono nell'uomo il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina, digossina. Il metabolismo di donepezil cloridrato non è influenzato dalla somministrazione contemporanea di digossina o cimetidina.

Gli studi in vitro hanno dimostrato che l'isoenzima 3A4 del citocromo P450, ed in minore misura il 2D6, sono coinvolti nel metabolismo di donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti in vitro hanno evidenziato che il ketoconazolo e la chinidina, rispettivamente inibitori del CYP3A4 e del 2D6, inibiscono il metabolismo di donepezil.

Pertanto questi ed altri inibitori del CYP3A4, come l'itraconazolo e l'eritromicina e gli inibitori del CYP2D6, come la fluoxetina, possono inibire il metabolismo di donepezil. In uno studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo ha determinato un aumento delle concentrazioni medie di donepezil di circa il 30%. Gli induttori enzimatici come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcol, possono ridurre i livelli di donepezil.

Poiché non si conosce l'entità di un effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni farmacologiche deve essere effettuata con cura.

MEMAC può interferire con altre sostanze aventi attività anticolinergica; altresì può potenziare in modo sinergico l'attività colinergica se somministrato contemporaneamente ad altre molecole quali la succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari o colinomimetici o con beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di donepezil in gravidanza.

Studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni, ma hanno evidenziato una tossicità peri e post natale (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo.

Memac non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

##### Allattamento

Donepezil viene escreto nel latte di ratti femmina. Non è noto se il donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno umano e non ci sono studi clinici condotti sulle donne durante l'allattamento. Pertanto, le donne in trattamento con donepezil devono evitare l'allattamento al seno.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Donepezil ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari. La demenza può compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari.

Inoltre, donepezil può causare affaticabilità, capogiri e crampi muscolari, soprattutto nella fase iniziale del trattamento o quando si aumenta la posologia. Il medico curante deve valutare costantemente la capacità dei pazienti in trattamento con donepezil di continuare a guidare o usare macchinari complessi.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comuni sono diarrea, crampi muscolari, affaticamento, nausea, vomito e insonnia.

Le reazioni avverse segnalate in più di un singolo caso sono elencate di seguito, divise per classe di sistema d'organo e frequenza. Le reazioni avverse sono definite: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); molto rara ( $< 1/10000$ ) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe organo-sistemica	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto Rara
Infezioni e infestazioni		Comune raffreddore			

Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni** Agitazione** Comportamento aggressivo** Sogni anomali e incubi**			
Patologie del Sistema Nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Convulsioni*	Sintomi extrapiramidali	Sindrome Neurolettica Maligna
Patologie cardiache			Bradicardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Dolori addominali	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie epato-biliari				Disfunzione epatica, inclusa epatite ***	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari			
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore			
Esami diagnostici			Incrementi minimi nelle concentrazioni sieriche della creatinina e della creatinasi muscolare		
Traumatismi, avvelenamento		Incidenti			

\* In caso di sincope e convulsioni, deve essere presa in considerazione la possibilità di insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).

\*\* Casi di allucinazioni, sogni anomali, incubi, agitazione e comportamento aggressivo si sono risolti con la riduzione della dose o con la sospensione del trattamento.

\*\*\* In caso di disfunzione epatica ad eziologia sconosciuta, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con MEMAC.

#### 4.9 Sovradosaggio

La DL<sub>50</sub> stimata di donepezil cloridrato dopo somministrazione orale di una dose singola a topi e nei ratti è rispettivamente di 45 e 32 mg/kg; tale dose corrisponde a circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo uguale a 10 mg al giorno.

Negli animali sono stati osservati sintomi dose-dipendente da stimolazione colinergica quali diminuzione dell'attività motoria spontanea, posizione prona, instabilità dell'andatura, lacrimazione, convulsioni di tipo clonico, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazioni muscolari ed abbassamento della temperatura corporea.

Il sovradosaggio con inibitori della colinesterasi può dare origine a crisi colinergiche caratterizzate da nausea grave, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni.

E' possibile che si instauri un aumento della debolezza muscolare che può causare morte se sono coinvolti i muscoli respiratori.

In caso di sovradosaggio devono essere utilizzate tutte le misure terapeutiche necessarie. Come antidoto in caso di sovradosaggio di MEMAC possono essere utilizzati gli anticolinergici terziari, come l'atropina.

Si raccomanda la somministrazione di atropina solfato endovena alla dose necessaria per ottenere l'effetto desiderato: una dose iniziale da 1.0 a 2.0 mg E.V. con un aggiustamento dei dosaggi successivi in base alla risposta clinica.

Sono state riportate risposte atipiche della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca dopo somministrazione contemporanea di altri colinomimetici in associazione con anticolinergici quaternari come il glicopirrolato.

Non è noto se donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possano essere rimossi con dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale, emofiltrazione).

## 5.5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci anti-demenza, anticolinesterasici.

Codice ATC: N06DA02

Donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi, la colinesterasi predominante nel cervello.

Donepezil cloridrato è un inibitore *in vitro* della colinesterasi cerebrale 1000 volte più potente della butirilcolinesterasi, un enzima presente principalmente al di fuori del sistema nervoso centrale.

#### Demenza di Alzheimer :

Nei pazienti con malattia di Alzheimer che hanno partecipato agli studi clinici, la somministrazione di singole dosi giornaliere di 5 o 10 mg di MEMAC produce un'inibizione dell'attività acetilcolinesterasica (misurata a livello delle membrane eritrocitarie) allo steady-state del 63,6 % e del 77,3 % rispettivamente quando misurati nella fase post-dose.

Si è visto che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi eritrocitaria indotta da Donepezil cloridrato è correlata alle variazioni registrate dalla scala ADAS-Cog, una scala sensibile utilizzata per valutare specifici aspetti della funzione cognitiva. La capacità di donepezil cloridrato di alterare il decorso della patologia neurologica di base non è stata studiata. Pertanto, non è possibile affermare che MEMAC possa in alcun modo modificare l'evoluzione della malattia.

L'efficacia del trattamento con MEMAC è stata valutata in 4 studi clinici controllati verso placebo, di cui 2 della durata di 6 mesi e 2 della durata di 1 anno.

Negli studi clinici della durata di 6 mesi, alla conclusione del trattamento con donepezil, è stata effettuata un'analisi basata sulla combinazione di 3 criteri di efficacia ADAS-Cog (scala per la misurazione della performance cognitiva), Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (scala per la misurazione delle funzioni globali) e Activities of Daily Living Subscale della Clinical Dementia Rating Scale (scala per la misurazione dei rapporti interpersonali e sociali, delle attività domestiche, degli hobby e della cura personale).

Sono stati definiti pazienti che hanno risposto al trattamento, tutti coloro che sono rientrati nei criteri qui di seguito elencati:

Risposta:            Miglioramento alla ADAS-Cog di almeno 4 punti  
                          Nessun deterioramento alla CIBIC  
                          Nessun deterioramento alla Activities of Daily Living Subscale della Clinical Dementia Rating Scale

	% di Risposta	
	Popolazione "Intent to treat" n = 365	Popolazione valutabile n = 352
Gruppo Placebo	10%	10%
Gruppo MEMAC 5 mg	18%*	18%*
Gruppo MEMAC 10 mg	21%*	22%**

\* p < 0,05

\*\* p < 0,01

MEMAC ha prodotto un aumento statisticamente significativo e dose-dipendente della percentuale di pazienti che sono stati giudicati *responder* al trattamento.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento:

I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti circa 3-4 ore dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche e l'area sotto la curva aumentano proporzionalmente alla dose. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore e, quindi, la somministrazione di dosi ripetute porta ad un graduale raggiungimento dello steady-state (entro tre settimane dall'inizio della terapia). Una volta raggiunto lo steady-state, la concentrazione plasmatica e l'attività farmacodinamica di donepezil cloridrato mostrano una variabilità minima nel corso della giornata.

L'assunzione di cibo non modifica l'assorbimento di donepezil cloridrato.

### Distribuzione:

Il donepezil cloridrato si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche. Non si conosce il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetildonepezil. Non esistono dati definitivi sulla distribuzione di donepezil cloridrato nei vari tessuti corporei. Tuttavia circa il 28% del principio attivo è ancora rilevabile nell'organismo dopo 240 ore dalla somministrazione di una singola dose di 5 mg di Donepezil cloridrato marcato con <sup>14</sup>C in volontari sani maschi. Ciò suggerisce che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono persistere nell'organismo per più di 10 giorni.

### Metabolismo ed Escrezione:

Donepezil cloridrato viene escreto sia per via urinaria in forma immodificata che metabolizzato dal sistema microsomiale citocromo P-450 a metaboliti multipli che ancora non sono stati tutti identificati. La radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, dopo somministrazione di una singola dose di 5 mg di donepezil cloridrato marcato con <sup>14</sup>C, è presente principalmente come Donepezil cloridrato immodificato (30 %), come derivato 6-O-desmetildonepezil (11%, unico metabolita con attività simile a quella del donepezil), come derivato donepezil-cis N-ossido (9 %), come derivato 5-O-desmetil-donepezil (7 %), come glucuronide del 5-O-desmetil-donepezil (3 %). Circa il 57% della radioattività totale somministrata viene ritrovata nelle urine (il 17% sotto forma di farmaco immodificato) ed il 14,5% nelle feci; ciò suggerisce che l'escrezione urinaria e la biotrasformazione siano le vie primarie di eliminazione.

Non ci sono evidenze di un ricircolo entero-epatico di donepezil cloridrato e dei suoi metaboliti.

La concentrazione plasmatica di donepezil cloridrato diminuisce con un'emivita di circa 70 ore. Il sesso, la razza e il tabagismo non influenzano la concentrazione plasmatica del donepezil. La farmacocinetica di donepezil non è stata espressamente studiata nei soggetti anziani sani o nei pazienti Alzheimer o in pazienti con demenza vascolare. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie in questi pazienti corrispondono strettamente a quelle rilevate nei volontari giovani sani.

Nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve-moderato è stato osservato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di donepezil allo steady state; l'AUC media aumenta del 48%, mentre la C<sub>max</sub> media aumenta del 39% (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Ampi studi sperimentali sugli animali hanno dimostrato che il donepezil cloridrato causa un numero esiguo di effetti diversi da quelli che rientrano negli effetti farmacologici propri del farmaco, coerenti con la sua azione colinomimetica (vedere paragrafo 4.9).

Donepezil non ha prodotto effetti mutageni nei test di mutazione condotti sulle cellule dei batteri e dei mammiferi. Alcuni effetti clastogenici sono stati osservati *in vitro* in corrispondenza di concentrazioni chiaramente tossiche per le cellule e 3000 volte maggiori delle concentrazioni plasmatiche steady-state. Non sono stati osservati effetti clastogenici o genotossici nel modello *in vivo* del micronucleo del topo.

Gli studi di carcinogenesi a lungo termine, condotti sia su ratti che su topi, non hanno evidenziato potenziale oncogeno.

Donepezil cloridrato nel ratto non ha dimostrato avere effetti sulla fertilità, nel ratto e nel coniglio non presenta attività teratogena, ma ha un lieve effetto sul numero dei nati morti e sulla sopravvivenza dei neonati prematuri quando somministrato a ratte gravide a dosi 50 volte superiori alla massima dose impiegata nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

## **5.6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, amido di mais, cellulosa microcristallina, iprolosa, magnesio stearato.

Film di rivestimento: talco, macrogol, ipromellosa, titanio diossido "E 171" e ossido di ferro giallo "E 172" (solo nelle compresse da 10 mg).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare al di sopra di 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister (PVC/alluminio) contenenti 28 compresse.

### **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Nessuna

## **5.7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**Bracco S.p.A.** - Via E. Folli, 50 - 20134 Milano

## **5.8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MEMAC 5 - 28 compresse rivestite con film da 5 mg - A.I.C. 033255011  
MEMAC 10 - 28 compresse rivestite con film da 10 mg - A.I.C. 033255023

**5.9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Settembre 1997/ Settembre 2005

**5.10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agosto 2013

Agenzia Italiana del Farmaco