RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Donepezil Teva Italia 5 mg compresse orodispersibili
Donepezil Teva Italia 10 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile da 5 mg contiene 5 mg di donepezil cloridrato, equivalenti a 4,56 mg di donepezil.
Ogni compressa orodispersibile da 10 mg contiene 10 mg di donepezil cloridrato, equivalenti a 9,12 mg di donepezil.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa orodispersibile da 5 mg contiene 183,82 mg di lattosio anidro e 0,14 mg di aspartame.
Ogni compressa orodispersibile da 10 mg contiene 183,82 mg di lattosio anidro e 0,14 mg di aspartame.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile
Donepezil Teva Italia 5 mg: compressa piatta bianca, rotonda, con bordo smussato, riportante la scritta "L 5" su un lato e liscia sull'altro.
Donepezil Teva Italia 10 mg: compressa piatta gialla, rotonda, con bordo smussato, riportante la scritta "L 10" su un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Donepezil cloridrato è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Per dosi non ottenibili/praticabili con questi dosaggi sono disponibili altri dosaggi del medicinale.

Pazienti adulti/anziani:

Il trattamento inizia con una dose di 5 mg/die (somministrazione singola giornaliera).

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le compresse orodispersibili devono essere assunte per via orale alla sera, prima di coricarsi. La compressa deve essere posta sulla lingua fino alla sua dissoluzione 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 di donepezil cloridrato. Dopo la valutazione clinica del trattamento alla dose di 5 mg/die per un mese, la dose può essere aumentata a 10 mg/die (somministrazione singola giornaliera). La massima dose giornaliera raccomandata è 10 mg. Dosi superiori a 10 mg/die non sono state sperimentate in studi clinici.

Il trattamento deve essere iniziato 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 (per es. DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil cloridrato deve essere iniziata solo se è disponibile una persona che possa assistere e controllare regolarmente il paziente durante l'assunzione del medicinale. La terapia di mantenimento può essere proseguita fino a quando sussista un beneficio terapeutico per il paziente. Pertanto, il beneficio clinico di donepezil cloridrato deve essere rivalutato periodicamente. Qualora l'effetto terapeutico non sia più evidente, deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia. La risposta individuale al trattamento con donepezil cloridrato non può essere prevista.
Quando la somministrazione viene sospesa, si osserva una graduale riduzione degli effetti benefici di donepezil cloridrato.

Compromissione renale ed epatica:

Nei pazienti con danno renale può essere seguito il medesimo schema posologico, poichè la clearance di donepezil cloridrato non è influenzata da questa condizione.

In considerazione di un possibile aumento dell'esposizione al farmaco nei soggetti con compromissione epatica di grado lieve-moderato (vedere paragrafo 5.2), l'incremento della dose deve essere effettuato in base alla tollerabilità individuale. Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione epatica grave.

Popolazione pediatrica:

L'uso di donepezil cloridrato non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione
Uso orale

4.3 Controindicazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati della piperidina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di donepezil cloridrato nei pazienti affetti da grave demenza di Alzheimer, da altre forme di demenza o di compromissione della memoria (per es. declino delle funzioni cognitive correlato all'età) non è stato studiato.

Anestesia:

Donepezil cloridrato, essendo un inibitore della colinesterasi, può indurre nei pazienti in anestesia un aumento del rilassamento muscolare determinato dalla succinilcolina.

Disturbi cardiovascolari:

A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono indurre 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 il blocco senoatriale o atrioventricolare.

Sono state riportate segnalazioni di sincope e convulsioni. Quando questi pazienti vengono esaminati, si deve prendere in considerazione l'eventualità di blocco cardiaco o pause sinusali prolungate.

Disturbi gastrointestinali:

I pazienti maggiormente a rischio di sviluppare ulcere, ad esempio quelli con anamnesi di ulcera o in trattamento concomitante con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per la possibile insorgenza di sintomi. Tuttavia, gli studi clinici condotti con donepezil cloridrato non hanno mostrato un aumento, rispetto al placebo, dell'incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

Disturbi genitourinari:

I farmaci colinomimetici possono causare ostruzione del flusso urinario, sebbene tale evenienza non sia stata osservata durante gli studi clinici condotti con donepezil cloridrato.

Disturbi neurologici:

Convulsioni:
Si ritiene che i farmaci colinomimetici possano causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono essere anche una manifestazione della malattia di Alzheimer.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I farmaci colinomimetici possono aggravare o indurre sintomi extrapiramidali.

Disturbi polmonari:

A causa della loro azione colinomimetica, gli inibitori della colinesterasi devono essere prescritti con cautela ai pazienti con anamnesi di asma o di pneumopatia ostruttiva.

La somministrazione concomitante di donepezil cloridrato ed altri inibitori dell'acetilcolinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico deve essere evitata.

Grave compromissione epatica:

Non sono disponibili dati relativi a pazienti con grave compromissione epatica.

Mortalità negli studi clinici sulla demenza vascolare:

Sono stati effettuati tre studi clinici della durata di 6 mesi in soggetti che soddisfavano i criteri NINDS-AIREN per probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stati ideati per permettere l'identificazione dei pazienti la cui demenza sembra essere attribuibile unicamente a cause vascolari, ed escludono i pazienti con malattia di Alzheimer.

Nel primo studio, i tassi di mortalità sono stati pari a 2/198 (1,0%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) nel gruppo trattato con placebo.

Nel secondo studio, i tassi di mortalità sono stati pari a 4/208 (1,9%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) nel gruppo trattato con placebo.

Nel terzo studio, i tassi di mortalità sono stati pari a 11/648 (1,7%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel gruppo trattato con placebo.

I risultati combinati dei tre studi VaD hanno evidenziato che il tasso di mortalità nel gruppo trattato con donepezil cloridrato (1,7%) è apparso numericamente più elevato rispetto al gruppo trattato con placebo (1,1%), tuttavia questa differenza non è risultata statisticamente significativa. La maggioranza dei decessi nei pazienti che assumevano sia donepezil cloridrato che placebo sembra essere dovuta a varie cause correlate a problemi vascolari, che appaiono prevedibili in questa popolazione anziana con malattia di base vascolare. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari seri non fatali e fatali non ha mostrato differenze nel tasso di insorgenza di tali

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

eventi tra il gruppo trattato con donepezil cloridrato ed il gruppo trattato con placebo.

Negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n=4146), e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati a loro volta analizzati unitamente ad altri studi sulla demenza, compresi studi sulla demenza vascolare (totale n=6888), il tasso di mortalità nei gruppi trattati con placebo è risultato numericamente superiore a quello rilevato nei gruppi trattati con donepezil cloridrato.

Eccipienti:

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con problemi ereditari rari quali intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio devono evitare di assumere questo farmaco.

Questo medicinale contiene aspartame, una fonte di fenilalanina, e può essere dannoso per i soggetti affetti da fenilchetonuria.

Sindrome Neurolettica Maligna (NMS)
La NMS è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita ed è caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonomica, alterazione della coscienza e livelli elevati di creatinfosfochinasi nel siero.
Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta;
La NMS è stata riscontrata molto raramente in associazione con donepezil, in particolare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali antipsicotici;
Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di una sindrome neurolettica maligna o presenta una febbre elevata inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche della NMS, il trattamento deve essere interrotto;

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 o digossina. Il metabolismo di donepezil cloridrato non viene modificato dalla somministrazione concomitante di digossina o cimetidina.

Studi *in vitro* hanno mostrato che l'isoenzima 3A4, ed in misura minore il 2D6, del citocromo P450 sono coinvolti nel metabolismo di donepezil cloridrato. Gli studi di interazione condotti *in vitro* hanno evidenziato che ketoconazolo e chinidina, inibitori rispettivamente del CYP3A4 e del 2D6, inibiscono il metabolismo del donepezil cloridrato. Pertanto, questi ed altri inibitori del CYP3A4, come itraconazolo ed eritromicina, ed altri inibitori del CYP2D6, come fluoxetina, possono inibire il metabolismo del donepezil cloridrato. In uno studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo ha aumentato di circa il 30% le concentrazioni medie di donepezil cloridrato. Gli induttori enzimatici come rifampicina, fenitoina, carbamazepina ed

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

alcol, possono ridurre i livelli di donepezil cloridrato. Poichè non è nota l'entità dell'effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni richiede cautela.

Donepezil cloridrato può interferire con altri medicinali dotati di attività anticolinergica. E' possibile inoltre un'attività sinergica con il trattamento concomitante a base di medicinali quali la succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari, agonisti colinergici o beta bloccanti che producono effetti sulla conduzione cardiaca.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di donepezil cloridrato nelle donne in gravidanza.
Gli studi sull'animale non hanno mostrato effetti teratogeni, ma hanno evidenziato una tossicità peri e post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.
Donepezil cloridrato non deve essere utilizzato durante la gravidanza, se non strettamente necessario.

Allattamento:

Donepezil cloridrato viene escreto nel latte delle femmine di ratto. Non è noto se donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno umano, e non sono disponibili studi sulle donne in fase di allattamento. Pertanto, le donne trattate con donepezil cloridrato non devono allattare al seno.

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

Donepezil cloridrato ha un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare ed usare macchinari.
La demenza può compromettere la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Inoltre, donepezil cloridrato può indurre affaticamento, capogiri e crampi muscolari, principalmente nelle fasi iniziali del trattamento o quando si aumenta la posologia. Il medico curante deve valutare costantemente la capacità dei pazienti trattati con donepezil cloridrato di continuare a guidare o ad usare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

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

Gli effetti indesiderati riportati in più di un singolo caso isolato sono elencati nella tabella sottostante, divisi secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq$ 1/10), comune ($\geq$1/100, <1/10), non comune ($\geq$1/1.000, <1/100), raro ($\geq$1/10.000, <1/1.000), molto raro (< 1/10.000) e

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**
Infezioni ed infestazioni		Raffreddore comune			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni** Agitazione** Comportamento aggressivo** Sogni anomali e incubi**			
Patologie del sistema nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Crisi convulsive*	Sintomi extrapiramidali	Sindrome neurolettica maligna NMS
Patologie cardiache			Bradicardia	Blocco senoatriale Blocco atrioventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Disturbi addominali	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie epatobiliari				Disfunzione epatica, inclusa epatite ***	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del		Crampi muscolari			Rabdomiolisi****

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

tessuto connettivo e delle ossa					
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore			
Esami diagnostici			Aumento minimo delle concentrazioni sieriche di creatinchinasi muscolare		
Traumatismo e avvelenamento		Incidenti			

* In presenza di pazienti con sincope o convulsioni deve essere presa in considerazione la possibilità di insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).
** I casi di allucinazioni, sogni anomali, incubi, agitazione e comportamento aggressivo sono stati risolti riducendo la dose o interrompendo il trattamento.
*** Nei casi di disfunzione epatica ad eziologia sconosciuta, si deve considerare la sospensione del trattamento con donepezil cloridrato.
**** La comparsa di rabdomiolisi è stata segnalata indipendentemente dalla sindrome neurolettica maligna e in stretta associazione temporale con l'avvio della terapia a base di donepezil o con un aumento della dose.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose letale media stimata di donepezil cloridrato dopo somministrazione di una singola dose orale nel topo e nel ratto è pari rispettivamente a 45 e 32 mg/kg, ovvero circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata per l'uomo pari a 10 mg al giorno. Negli animali sono stati osservati segni di stimolazione colinergica dose-correlata, tra i quali riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, deambulazione claudicante, lacrimazione, convulsioni cloniche, respirazione depressa, salivazione, miosi, fascicolazione ed abbassamento della temperatura corporea.

Il sovradosaggio con gli inibitori della colinesterasi può provocare crisi colinergiche caratterizzate da grave nausea, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. L'aumento della debolezza muscolare rappresenta una possibilità che, in caso di coinvolgimento dei muscoli respiratori, può causare il decesso del paziente.

Trattamento:

Si devono utilizzare misure generali di supporto. Gli anticolinergici terziari, come l'atropina, possono essere usati come antidoto per il sovradosaggio da donepezil cloridrato. Si raccomanda la somministrazione per via endovenosa di atropina solfato alla dose necessaria per ottenere l'effetto desiderato: una dose iniziale di 1,0 – 2,0 mg per via endovenosa (e.v.) con dosi successive basate sulla risposta clinica del paziente. La somministrazione concomitante di altri colinomimetici e di anticolinergici quaternari, come il glicopirrolato, può determinare delle risposte anomale relativamente ai parametri pressori e alla frequenza cardiaca. Non è noto se il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possano essere rimossi tramite dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale o emofiltrazione).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci anti-demenza, anticolinesterasici
Codice ATC: N06DA02
Meccanismo d'azione
Il donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi, la colinesterasi predominante nel cervello. Il donepezil cloridrato inibisce *in vitro* questo enzima con una potenza oltre 1000 volte superiore a quella della butirilcolinesterasi, un enzima presente principalmente al di fuori del sistema nervoso centrale.

Efficacia clinica
<u>Demenza di Alzheimer</u>

Nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer che hanno partecipato agli studi clinici, la somministrazione di dosi singole giornaliere pari a 5 mg o

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

10 mg di donepezil cloridrato ha indotto una inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi allo stato stazionario (misurata nelle membrane degli eritrociti) rispettivamente del 63,6% e del 77,3%, rilevata dopo la somministrazione del farmaco. Si è osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) nei globuli rossi da parte del donepezil cloridrato è correlata alle variazioni della scala ADAS-cog, una scala sensibile che esamina aspetti specifici della funzione cognitiva. La possibilità che donepezil cloridrato alteri il decorso della patologia neurologica di base non è stata studiata. Pertanto, non è possibile concludere che il donepezil cloridrato possa indurre effetti di alcun tipo sulla progressione della malattia.

L'efficacia del trattamento della demenza di Alzheimer con donepezil cloridrato è stata valutata in quattro studi clinici controllati verso placebo, di cui 2 della durata di 6 mesi e 2 della durata di 1 anno.

Negli studi clinici a 6 mesi, al termine del trattamento con donepezil cloridrato è stata effettuata un'analisi utilizzando una combinazione di tre criteri di efficacia: ADAS-Cog (per la misurazione della performance cognitiva), Clinician Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input (una 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 hobbies e della cura personale).

I pazienti che rientravano nei criteri di seguito elencati sono stati considerati rispondenti al trattamento:
Risposta = Miglioramento della ADAS-Cog di almeno 4 punti
Nessun peggioramento della CIBIC +
Nessun peggioramento della 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 Donepezil HCl 5 mg	18%*	18%*
Gruppo Donepezil HCl 10 mg	21%*	22%**

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

Il donepezil cloridrato ha indotto un aumento statisticamente significativo e dose-dipendente della percentuale di pazienti giudicati rispondenti al trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti circa 3 - 4 ore dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche e l'area sotto la curva (AUC) aumentano proporzionalmente alla dose. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore, quindi la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere consente un raggiungimento graduale dello stato stazionario. Una concentrazione quasi sovrapponibile a quella dello stato stazionario viene raggiunta entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacodinamica correlata mostrano una minima variabilità nell'arco della giornata.

L'assunzione di cibo non interferisce con l'assorbimento di donepezil cloridrato.

Distribuzione:
Il legame di donepezil cloridrato con le proteine plasmatiche umane è pari a circa il 95%. Il legame con le proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-*O*-desmetildonepezil cloridrato non è noto. La distribuzione di donepezil cloridrato nei diversi tessuti corporei non è stata studiata in maniera conclusiva. Tuttavia, in uno studio di bilancio di massa condotto in volontari sani di sesso maschile, si è osservato che 240 ore dopo la somministrazione di una singola dose da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ^{14}C, circa il 28% del farmaco marcato non viene eliminato. Questo dato indica che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per più di 10 giorni.

Biotrasformazione/eliminazione:
Il donepezil cloridrato viene escreto sia in forma immodificata nelle urine sia metabolizzato dal sistema del citocromo P450 in diversi metaboliti, alcuni dei quali non sono stati ancora identificati. In seguito alla somministrazione di una dose singola da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ^{14}C, la radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, era presente prevalentemente sotto forma di donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-*O*-desmetildonepezil cloridrato (11% - l'unico metabolita che mostra un'attività simile a quella di donepezil cloridrato), donepezil cloridrato-cis-*N*-ossido (9%), 5-*O*-desmetildonepezil cloridrato (7%) ed il coniugato glucuronide 5-*O*-desmetil-donepezil cloridrato (3%). Circa il 57% della radioattività totale somministrata è stata rinvenuta nelle urine (17% in forma di donepezil cloridrato immodificato), ed il 14,5% è stato rinvenuto nelle feci, indicando così che la biotrasformazione e l'escrezione urinaria rappresentano le principali vie di eliminazione. Non vi sono evidenze che indichino che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti siano soggetti a ricircolo enteroepatico.

Le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato si riducono con un'emivita di circa 70 ore.

Popolazioni speciali
Il sesso, la razza e il tabagismo non determinano variazioni clinicamente significative delle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

farmacocinetica di donepezil cloridrato non è stata valutata formalmente nei soggetti anziani sani o nei pazienti con demenza di Alzheimer o demenza vascolare. Tuttavia, i livelli plasmatici medi in questi pazienti sono strettamente sovrapponibili a quelli osservati nei volontari sani giovani.

I pazienti con compromissione epatica di grado lieve-moderato hanno riportato un aumento delle concentrazioni di donepezil cloridrato allo stato stazionario; l'area sotto la curva media era aumentata del 48% e le concentrazioni plasmatiche di picco medie del 39% (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ampi studi condotti negli animali da esperimento hanno dimostrato che questo composto causa un numero minimo di effetti diversi dagli effetti farmacologici propri del farmaco, in linea con la sua azione di stimolante colinergico (vedere paragrafo 4.9).

Donepezil cloridrato non ha mostrato effetti mutageni in test di mutazione condotti su cellule di batteri e mammiferi. Alcuni effetti clastogeni sono stati osservati *in vitro* a concentrazioni palesemente tossiche per le cellule e più di 3000 volte superiori alle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Non sono stati osservati effetti clastogeni o genotossici nel modello *in vivo* del micronucleo del topo. Negli studi di carcinogenesi a lungo termine effettuati nel ratto e nel topo non si è evidenziato un potenziale cancerogeno.

Il donepezil cloridrato non ha provocato effetti negativi sulla fertilità nel ratto, e non si è dimostrato teratogeno nel ratto o nel coniglio, ma ha indotto un leggero effetto sul numero dei nati morti e sulla sopravvivenza dei neonati prematuri quando è stato somministrato a ratte gravide a dosi 50 volte superiori a quella impiegata nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E 421)
Ipromellosa
Silice colloidale anidra
Crospovidone
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Aspartame (E951)
Magnesio stearato
Donepezil Teva Italia 10 mg compresse orodispersibili: ferro ossido giallo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (blister in OPA/Alu/PVC – Alluminio (strappabile)), confezioni standard e calendario
Confezioni:1, 7, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 o 120 compresse orodispersibili
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia s.r.l. – Via Messina 38 - 20154 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"5 mg compresse orodispersibili" 1 compressa in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386017/M
"5 mg compresse orodispersibili" 7 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386029/M
"5 mg compresse orodispersibili" 28 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386031/M
"5 mg compresse orodispersibili" 30 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386043/M
"5 mg compresse orodispersibili" 50 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386056/M
"5 mg compresse orodispersibili" 60 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386068/M
"5 mg compresse orodispersibili" 98 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386070/M
"5 mg compresse orodispersibili" 100 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386082/M
"5 mg compresse orodispersibili" 120 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386094/M
"10 mg compresse orodispersibili" 1 compressa in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386106/M
"10 mg compresse orodispersibili" 7 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386118/M

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

"10 mg compresse orodispersibili" 28 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386120/M
"10 mg compresse orodispersibili" 30 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386132/M
"10 mg compresse orodispersibili" 50 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386144/M
"10 mg compresse orodispersibili" 56 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386157/M
"10 mg compresse orodispersibili" 60 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386169/M
"10 mg compresse orodispersibili" 98 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386171/M
"10 mg compresse orodispersibili" 100 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386183/M
"10 mg compresse orodispersibili" 120 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386195/M
"5 mg compresse orodispersibili" 56 compresse in blister OPA/ALU/PVC-AL
AIC n 040386207/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GU n 32 del 08/02/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/10/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).