RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DONEPEZIL DOC Generici 5 mg compresse rivestite con film
DONEPEZIL DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 5 mg contiene 5 mg di donepezil cloridrato equivalenti a 4.56 mg di donepezil come base libera

Ogni compressa da 10 mg contiene 10 mg di donepezil cloridrato equivalenti a 9.12 mg di donepezil come base libera

Eccipienti con effetto noto: Lattosio monoidrato. Ogni compressa da 5 mg contiene 112.95 mg di lattosio monoidrato; ogni compressa da 10 mg contiene 225.90 mg lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

5 mg: Compresse rotonde, biconvesse, rivestite con film di colore da bianco a quasi bianco, con la scritta 'APO' su una faccia e 'DO' sopra '5' sull'altra.

10 mg: Compresse rotonde, biconvesse, rivestite con film di colore da giallo pallido a giallo, rotonde, biconvesse con la scritta 'APO' su una faccia e 'DO' sopra '10' sull'altra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

DONEPEZIL DOC Generici compresse rivestite con film è indicato nel trattamento sintomatico della demenza da Alzheimer di grado lieve-moderato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti/Anziani:
Il trattamento deve iniziare al dosaggio di 5 mg/die (monosomministrazione giornaliera). DONEPEZIL DOC Generici deve essere assunto per via orale alla sera, appena prima di coricarsi. Il dosaggio di 5 mg/die dovrà essere mantenuto per almeno un mese così da poter valutare le prime risposte cliniche al trattamento e consentire il raggiungimento delle concentrazioni steady-state di donepezil cloridrato. Dopo la valutazione clinica del trattamento somministrato per un mese al dosaggio di 5 mg/die, la dose di DONEPEZIL DOC Generici può essere aumentata a 10 mg/die (monosomministrazione giornaliera). La dose massima giornaliera raccomandata è di 10 mg/die. Dosaggi superiori a 10 mg/die non sono stati ancora sperimentati nel corso di studi clinici.

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza da Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in conformità alle linee guida accettate

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

(ad es. DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil cloridrato 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 cloridrato 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 cloridrato non può essere prevista.

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

Pazienti con compromissione della funzionalità renale ed epatica
Un analogo schema posologico può essere applicato ai pazienti con compromissione della funzionalità renale, perché la clearance di donepezil cloridrato non viene modificata in questi pazienti.

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.

Popolazione pediatrica:
La somministrazione di DONEPEZIL DOC Generici non è raccomandata nei bambini.

4.3 Controindicazioni

DONEPEZIL DOC Generici è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata al principio attivo oppure verso uno qualsiasi degli eccipienti contenuti nella formulazione elencati in sezione 6.1 o ai derivati della piperidina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Anestesia:
DONEPEZIL DOC Generici, quale inibitore della colinesterasi, può determinare un aumento del rilassamento muscolare, simile a quello determinato dalla succinilcolina, nei pazienti sotto anestesia.

Disturbi cardiovascolari:
A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (p.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 DONEPEZIL DOC Generici non hanno evidenziato, rispetto al placebo, un aumento di incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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

Disturbi neurologici:
Convulsioni: si ritiene che i farmaci colinomimetici possano causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono anche essere una manifestazione del morbo di Alzheimer.
I farmaci colinomimetici possono peggiorare o causare sintomi extrapiramidali.
La sindrome neurolettico maligna (NMS) è stata riscontrata molto raramente in associazione con donepezil, in particolare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali antipsicotici.
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.
Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di NMS o presenta una febbre elevata inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche della NMS, 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 DONEPEZIL DOC Generici 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 con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit di lattasi di Lapp o 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 6 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 morbo 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 di 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 (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 differenza nella frequenza di comparsa di questi eventi tra il gruppo trattato con donepezil cloridrato e quello trattato con 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 (totale n=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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

Donepezil cloridrato e/o qualunque dei 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. 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 cautela.
Donepezil cloridrato può interferire con i farmaci dotati di attività anticolinergica. È inoltre possibile un'attività sinergica con il trattamento concomitante a base di farmaci come la succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari o colinomimetici o con i beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:
Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di donepezil cloridrato in gravidanza.
Studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni, ma hanno evidenziato una tossicità peri e post natale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo.
DONEPEZIL DOC Generici non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

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

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

Donepezil cloridrato ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

La demenza può compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Inoltre, donepezil cloridrato può causare affaticabilità, leggera vertigine 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 cloridrato di continuare a guidare o usare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse segnalate in più di un singolo caso sono elencate di seguito, divise secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza.
Le frequenze sono definite come: molto comune:

molto comune	(≥1/10)
comune	(≥1/100, <1/10),
non comune	(≥1/1.000, <1/100),
rara	(≥1/10.000, <1/1.000);

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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

molto rara (<1/10.000) e
non nota (non stimabile con i dati disponibili).

Infezioni e infestazioni
Comune: Comune raffreddore

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Comune: Anoressia

Disturbi psichiatrici
Comune: Allucinazioni**, Agitazione**, Comportamento aggressivo**, Sogni anomali ed Incubi**

Patologie del Sistema Nervoso
Comune: Sincope*, Capogiri, Insonnia
Non comune: Convulsioni*
Raro: Sintomi extrapiramidali
Molto raro: Sindrone neurolettica maligna (NMS)

Patologie cardiache
Non comune: Bradicardia
Raro: Blocco seno-atriale, Blocco atrio-ventricolare

Patologie gastrointestinali
Molto comune: Diarrea, Nausea
Comune: Vomito, Dolori addominali
Non comune: Emorragia gastrointestinale, Ulcere gastriche e duodenali

Patologie epato-biliari
Raro: Disfunzione epatica, inclusa epatite ***

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: Rash, Prurito

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e delle ossa
Comune: Crampi muscolari

Patologie renali e urinarie
Comune: Incontinenza urinaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: Cefalea
Comune: Affaticamento, Dolore

Esami diagnostici
Non comune: Incrementi minimi nelle concentrazioni sieriche della creatinchinasi muscolare

Ferite, avvelenamento
Comune: Incidenti

* Nella valutazione 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).
** Casi di allucinazioni, 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 DONEPEZIL DOC Generici.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

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 di farmaco 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. Negli animali sono stati osservati sintomi dose-dipendenti da stimolazione colinergica, tra cui: riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, andatura instabile, 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 può causare morte se è coinvolta la muscolatura respiratoria.

Come per tutti i casi di sovradosaggio, è necessario avvalersi di misure generali di supporto. Gli anticolinergici terziari, come l'atropina, possono essere utilizzati quali antidoto in caso di sovradosaggio di DONEPEZIL DOC Generici. Si raccomanda la somministrazione di atropina solfato per via endovenosa alla dose necessaria (titolata): una dose iniziale da 1.0 a 2.0 mg E.V. con un aggiustamento dei dosaggi successivi 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 donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti vengano eliminati per mezzo della dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale, o emofiltrazione).

5. PROPRIETÁ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci anti-demenza, anticolinesterasici.
Codice ATC: N06DA02.

Donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile della acetilcolinesterasi, la colinesterasi maggiormente presente nel cervello. Donepezil cloridrato inibisce in vitro questo enzima con una potenza pari a 1000 volte quella della butirilcolinesterasi, enzima presente soprattutto al di fuori del 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 DONEPEZIL DOC Generici da 5 mg o 10 mg ha determinato un'inibizione dell'attività dell'aceticolinesterasi allo steady-state (misurata nelle membrane degli eritrociti) uguale al 63,6% e al 77,3% rispettivamente, rilevata dopo la somministrazione. È stato osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti in seguito all'impiego di donepezil cloridrato è correlata a variazioni nella scala ADAS-Cog, una scala sensibile per la valutazione di specifici aspetti della funzione cognitiva.
Non è stata studiata la capacità di donepezil cloridrato di alterare il decorso della neuropatologia di base.
La capacità di donepezil cloridrato di alterare il decorso della patologia neurologica di base non è stata studiata. Pertanto, non è possibile affermare che DONEPEZIL DOC Generici possa in alcun modo modificare l'evoluzione della malattia.

L'efficacia del trattamento con DONEPEZIL DOC Generici 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.
Nello studi clinicio a 6 mesi, alla conclusione del trattamento con donepezil cloridrato, è stata effettuata un'analisi basata su una combinazione di 3 criteri di efficacia: ADAS-Cog (scala per la misurazione delle prestazioni cognitive), Clinician Interview Based Impression of Change with

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

Caregiver Input (scala per la misurazione delle funzioni globali) e Activities of Daily Living Subscale della Clinical Dementia Rating Scale (scala per la misurazione delle capacità nei rapporti interpersonali e sociali, nelle attività domestiche, negli hobby e nella cura personale).

Sono stati definiti pazienti che hanno risposto al trattamento (treatment responder), tutti coloro che hanno soddisfatto i criteri 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

	% Risposta	
	Popolazione"Intent to Treat" n = 365	Popolazione valutabile n = 352
Gruppo Placebo	10 %	10 %
Gruppo DONEPEZIL DOC Generici 5mg	18 %*	18 %*
Gruppo DONEPEZIL DOC Generici 10mg	21 %*	22 %**

* $p<0.05$
** $p<0.01$

DONEPEZIL DOC Generici ha prodotto un aumento dose-dipendente statisticamente significativo della percentuale di pazienti giudicati treatment responder.

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; pertanto, la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere porta a un graduale raggiungimento dello *steady-state.* Lo *steady-state* si raggiunge approssimativamente entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo *steady-state*, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacodinamica ad esse correlata presentano una scarsa variabilità nell'arco della giornata.

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

Distribuzione:
Donepezil cloridrato si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche umane. Non si conosce il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetildonepezil. La distribuzione di donepezil cloridrato nei diversi tessuti dell'organismo non è stata studiata in modo definitivo. Tuttavia, in uno studio di bilancio di massa, condotto su volontari maschi sani, 240 ore dopo la somministrazione di una dose singola da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ^{14}C, circa il 28% del principio attivo marcato non era stato recuperato. Ciò indica che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per più di 10 giorni.

Biotrasformazione/Eliminazione:
Donepezil cloridrato viene sia escreto immodificato nelle urine sia metabolizzato dal sistema del citocromo P450 in diversi metaboliti, alcuni dei quali non sono stati identificati.
Dopo la somministrazione di una dose singola da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ^{14}C, la radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, è presente principalmente come donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-desmetildonepezil (11% - l'unico metabolita con attività simile a quella di donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetildonepezil (7%) e il coniugato glucuronide del 5-O-desmetildonepezil (3%). Circa il 57% della radioattività totale somministrata viene recuperata nelle urine (17% come donepezil immodificato) e il

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

14,5% nelle feci, indicando la biotrasformazione e l'escrezione urinaria quali vie di eliminazione principali.
Non vi sono evidenze indicative di ricircolo enteroepatico del donepezil cloridrato e/o dei suoi metaboliti.
Le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato si riducono con un'emivita di circa 70 ore.
Il sesso, la razza e il tabagismo non hanno un'influenza clinicamente significativa sulle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La farmacocinetica del donepezil non è stata espressamente studiata in soggetti anziani sani o in pazienti con Alzheimer o con demenza vascolare. Tuttavia, i livelli plasmatici medi nei pazienti concordano strettamente con quelli rilevati in giovani volontari sani.
Nei pazienti compromissione epatica di grado lieve o moderato è stato osservato un aumento delle concentrazioni di donepezil allo steady-state: del 48% per l'AUC media e del 39% per la C_{max} media (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Estesi studi condotti su animali da esperimento hanno dimostrato che questa sostanza causa pochi effetti diversi dagli effetti farmacologici previsti, coerenti con la sua azione di stimolante colinergico (vedere paragrafo 4.9). Donepezil non è risultato mutageno nei test di mutazione sulle cellule di batteri e mammiferi.
Alcuni effetti clastogenici sono stati osservati *in vitro* a concentrazioni esplicitamente tossiche per le cellule e 3000 volte superiori alle concentrazioni plasmatiche dello steady-state. Non sono stati osservati effetti clastogenici o altri effetti genotossici nel modello *in vivo* del micronucleo del topo. Gli studi di carcinogenesi a lungo termine, condotti sul ratto e sul topo, non hanno evidenziato potenziale oncogeno.
Il donepezil cloridrato non ha avuto effetti sulla fertilità nel ratto e non è risultato teratogeno né nel ratto né nel coniglio, ma ha avuto un lieve effetto sulla mortalità fetale e sulla sopravvivenza dei neonati prematuri, quando è stato somministrato a femmine di ratto gravide con dosaggi 50 volte superiori ai dosaggi impiegati nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa
Ipromellosa (E464)
Talco (E553b)
Polietilenglicole 8000
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172) (solo per compressa da 10mg)

6.2 Incompatibilità
Non pertinente

6.3 Periodo di validità
2 anni.

6.4 pPrecauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede particolari condizioni per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).

5 mg
Blister di PVC/alluminio: 28, 30, compresse
Flaconi di HDPE cilindrici, bianchi, con tappo in PP: 30, 100 compresse
10 mg
Blister di PVC/alluminio: 28, 30, 56, 98 compresse
Flaconi di HDPE cilindrici, bianchi, con tappo in PP: 30, 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l.
Via Turati, 40
20121 Milano

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

5 mg compresse rivestite con film	28 compresse in blister PVC/AL	AIC 040721019/M
5 mg compresse rivestite con film	30 compresse in blister PVC/AL	AIC 040721021/M
5 mg compresse rivestite con film	30 compresse in flacone HDPE	AIC 040721033/M
5 mg compresse rivestite con film	100 compresse in flacone HDPE	AIC 040721045/M
10 mg compresse rivestite con film	30 compresse in flacone HDPE	AIC 040721058/M
10 mg compresse rivestite con film	100 compresse in flacone HDPE	AIC 040721060 /M
10 mg compresse rivestite con film	28 compresse in blister PVC/AL	AIC 040721072/M
10 mg compresse rivestite con film	30 compresse in blister PVC/AL	AIC 040721084/M
10 mg compresse rivestite con film	56 compresse in blister PVC/AL	AIC 040721096/M
10 mg compresse rivestite con film	98 compresse in blister PVC/AL	AIC 040721108/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2011/Luglio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Aprile 2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
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).