# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Donepezil Sandoz 5 mg compresse rivestite con film.
Donepezil Sandoz 10 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<*5 mg*>: Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di donepezil cloridrato
<*10 mg*>: Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di donepezil cloridrato

<*5 mg*>: Eccipiente(i) con effetto noto:
19 mg lattosio/compressa rivestita con film
0,2 mg lecitina di soia/compressa rivestita con film

<*10 mg*>: Eccipiente(i) con effetto noto:
38 mg lattosio/compressa rivestita con film
0,4 mg lecitina di soia/compressa rivestita con film

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

<*5 mg*>: compresse rivestite con film, bianche, rotonde (diametro 7 mm)
<*10 mg*>: compresse rivestite con film, gialle, rotonde (dimetro 9 mm) con linea di frattura. Le compresse possono essere divise in due parti uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti/Anziani
Il trattamento deve iniziare al dosaggio di 5 mg/die (in mono-somministrazione giornaliera). Il dosaggio di 5 mg/die deve essere mantenuto per almeno un mese, allo scopo di poter valutare le prime risposte cliniche al trattamento e di consentire il raggiungimento delle concentrazioni allo *steady state* di donepezil cloridrato. Dopo la valutazione clinica del trattamento di un mese al dosaggio di 5 mg/die, la dose può essere aumentata a 10 mg/die (in mono-somministrazione giornaliera). La massima dose giornaliera raccomandata è di 10 mg. Dosaggi superiori a 10 mg/die non sono stati ancora studiati nel corso di studi clinici.

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in conformità alle linee guida accettate (per esempio DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil può essere avviata

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

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; pertanto il beneficio clinico di donepezil deve essere rivalutato regolarmente. 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 donepezil.

Compromissione renale ed epatica
Il medesimo schema posologico può essere applicato ai pazienti con compromissione renale, perché la clearance di donepezil cloridrato non viene modificata da questa patologia.

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

Bambini e adolescenti
La somministrazione di donepezil a bambini e adolescenti non è raccomandata al di sotto dei 18 anni di età.

Modo di somministrazione
La compressa rivestita con film deve essere assunta per via orale alla sera, appena prima di coricarsi.

**4.3 Controindicazioni**
Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati della piperidina, alla soia, alle arachidi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**
L'uso di donepezil nei pazienti affetti da grave demenza di Alzheimer, da altre forme di demenza o di compromissione della memoria (per esempio deterioramento della funzione cognitiva correlato all'età) non è stato valutato.

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

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

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).*

un'anamnesi 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 non hanno evidenziato, rispetto al placebo, un aumento di incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

*Disturbi genito-urinari*
I farmaci colinomimetici possono causare ostruzione del flusso urinario; tuttavia ciò non è stato osservato nel corso degli studi clinici condotti con donepezil

*Disturbi neurologici*
Convulsioni: si ritiene che i farmaci colinomimetici possano causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer.
I farmaci colinomimetici possono potenzialmente peggiorare o indurre sintomi extrapiramidali.

*Sindrome neurolettica maligna (SNM)*: la SNM, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonomica, alterazione della coscienza e livelli elevati di creatinfosfochinasi nel siero, è stata riscontrata molto raramente in associazione con donepezil, in particolare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali antipsicotici.
Ulteriori segni possono includere mioglubinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta.
Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi della SNMo 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 donepezil con altri inibitori della acetilcolinesterasi, 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 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 malattia di Alzheimer. Nel primo studio il tasso di mortalità è stato pari a 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 pari a 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 pari a 11/648 (1,7%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel gruppo placebo. Analizzando i risultati dei tre studi VaD combinati, il tasso di mortalità nel gruppo donepezil cloridrato (1,7%) è stato numericamente più alto rispetto al gruppo placebo (1,1%), tuttavia questa differenza non è statisticamente significativa. La maggior parte dei decessi nei pazienti trattati o con donepezil cloridrato o con placebo sembrano dovuti a diverse cause vascolari, prevedibili nella popolazione anziana con malattia vascolare di base. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari non fatali e fatali non ha mostrato alcuna differenza tra il gruppo donepezil

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).*

cloridrato e il gruppo 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 nei gruppi placebo è risultato numericamente superiore a quello dei gruppi donepezil cloridrato.

*Lattosio e glucosio*
Donepezil Sandoz compresse rivestite con film contiene lattosio e amido di mais (una fonte di glucosio). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo prodotto medicinale.

**4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**
Nell'uomo né donepezil cloridrato né i suoi metaboliti inibiscono 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, e in misura minore il 2D6, sono coinvolti nel metabolismo di donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti *in vitro* hanno evidenziato che ketoconazolo e chinidina, rispettivamente inibitori del CYP3A4 e del 2D6, inibiscono il metabolismo di donepezil. Pertanto questi e altri inibitori del CYP3A4, come itraconazolo ed eritromicina, e gli inibitori del CYP2D6, come fluoxetina, possono inibire il metabolismo di donepezil. In uno studio condotto su volontari sani, ketoconazolo ha determinato un aumento delle concentrazioni medie di donepezil di circa il 30%. Gli induttori enzimatici come rifampicina, fenitoina, carbamazepina e alcool possono ridurre i livelli di donepezil. Poiché non si conosce l'entità dell'effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni deve essere effettuata con attenzione. 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 succinilcolina, altri agenti bloccanti neuromuscolari o agonisti colinergici o agenti beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

**4.6 Fertilità, 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). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Donepezil Sandoz non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento al seno
Donepezil viene escreto nel latte dei ratti femmina. Non è noto se 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 non devono allattare al seno.

Fertilità
Non sono stati osservati effetti sulla fertilità negli studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), tuttavia non sono disponibili dati sufficienti per quanto riguarda gli effetti sulla fertilità nell'uomo.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**
Donepezil ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare e di usare macchinari. La

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).*

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

## 4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse segnalate in più di un singolo caso sono elencate di seguito, divise per classe organico-sistemica e frequenza.

Le frequenze vengono definite come segue:
molto comune (≥1/10),
comune (da ≥1/100 a <1/10),
non comune (da ≥1/1.000 a <1/100)
raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000)
molto raro (<1/10.000),
non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

| **Classe organico-sistemica** | **Molto comune** | **Comune** | **Non comune** | **Raro** | **Molto raro** |
|---|---|---|---|---|---|
| Infezioni e infestazioni | | Raffreddore comune | | | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | Anoressia | | | |
| Disturbi psichiatrici | | Allucinazioni**<br>Agitazione**<br>Comportamento aggressivo**<br>Sogni anormali e incubi** | | | |
| Patologie del sistema nervoso | | Sincope*<br>Capogiri<br>Insonnia | Convulsioni* | Sintomi extrapiramidali | Sindrome neurolettica maligna |
| Patologie cardiache | | | Bradicardia | Blocco seno-atriale<br>Blocco atrio-ventricolare | |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea<br>Nausea | Vomito<br>Disturbi addominali | Emorragia gastrointestinale<br>Ulcere gastriche e duodenali | | |
| Patologie epatobiliari | | | | Disfunzione epatica, | |

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

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | compresa epatite*** | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Eruzione cutanea<br>Prurito | | | |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | Crampi muscolari | | | Rabdomiolisi**** |
| Patologie renali e urinarie | | Incontinenza urinaria | | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Cefalea | Affaticamento<br>Dolore | | | |
| Esami diagnostici | | | Minimi incrementi nelle concentrazioni sieriche della creatinchinasi muscolare | | |
| Traumi e avvelenamento | | Incidenti | | | |

* In caso di 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 anormali e incubi, agitazione e comportamento aggressivo si sono risolti con la riduzione della dose o con la sospensione del trattamento.
*** In caso di disfunzione epatica di causa sconosciuta, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con donepezil.
**** La comparsa di rabdomiolisi è stata segnalata indipendentemente dalla sindrome neurolettica maligna e in stretta successione 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**
In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di donepezil cloridrato a topi e ratti è stata stimata una dose letale mediana rispettivamente pari a 45 mg/kg e 32 mg/kg; tale dose corrisponde a circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, pari a 10 mg/die.

Sintomi
Nel corso di 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 e abbassamento della temperatura corporea.

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).*

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.

Trattamento
Come per tutti i casi di sovradosaggio, è necessario avvalersi di misure generali di supporto. Anticolinergici terziari, come atropina possono essere utilizzati quali antidoto in caso di sovradosaggio con donepezil. Si raccomanda la somministrazione di atropina solfato per via endovenosa alla dose necessaria per ottenere l'effetto desiderato: una dose iniziale da 1,0 a 2,0 mg intravena, con un successivo aggiustamento dei dosaggi in base alla risposta clinica. In seguito alla somministrazione concomitante di altri colinomimetici con anticolinergici quaternari come glicopirrolato sono state riportate risposte pressorie e della frequenza cardiaca atipiche. Non è noto se donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti vengano eliminati per mezzo della dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale o emofiltrazione)

## 5. PROPRIETÀ 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. Nell'inibire questo enzima *in vitro*, donepezil cloridrato è oltre 1000 volte più potente della butirilcolinesterasi, un enzima principalmente presente al di fuori del sistema nervoso centrale.
Nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer che hanno preso parte agli studi clinici, la somministrazione di dosi singole giornaliere di donepezil cloridrato da 5 mg o 10 mg ha determinato un'inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi allo *steady state* (misurata nelle membrane degli eritrociti) rispettivamente pari al 63,6% e al 77,3%, quando rilevate dopo la somministrazione del farmaco. 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 di sensibilità adottata 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 donepezil possa in alcun modo modificare l'evoluzione della malattia.
L'efficacia del trattamento della demenza di Alzheimer con donepezil è stata valutata in quattro studi clinici controllati da placebo, di cui due della durata di 6 mesi e due 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 tre criteri di efficacia: ADAS-Cog (scala per la misurazione delle performance cognitive), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (scala per la misurazione delle funzioni globali) e Activities of Daily Living Subscale, una scala secondaria 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 responder al trattamento i pazienti che rientravano nei criteri di seguito elencati:

Risposta = Miglioramento alla ADAS-Cog di almeno 4 punti

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).*

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 Donepezil Cloridrato 5 mg | 18%* | 18%* |
| Gruppo Donepezil Cloridrato 10 mg | 21%* | 22%** |

* p<0,05
**p<0,01
Donepezil ha prodotto un aumento dose-dipendente statisticamente significativo 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, pertanto la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere consente un raggiungimento graduale dello *steady state*. Entro tre settimane dall'inizio della terapia viene raggiunta una concentrazione quasi analoga alla concentrazione allo *steady state*. Una volta raggiunto lo *steady state*, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacologica a esse correlata presentano una variazione minima nell'arco della giornata. L'assunzione di cibo non altera l'assorbimento di donepezil cloridrato.

*Distribuzione*
Donepezil cloridrato si lega alle proteine plasmatiche per il 95%. Non si conosce l'entità del legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetildonepezil. La distribuzione di donepezil cloridrato nei diversi 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 $^{14}C$, circa il 28% del farmaco radiomarcato non era stato eliminato. Questo dato suggerisce che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per oltre 10 giorni.

*Biotrasformazione/Eliminazione*
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 $^{14}C$, la radioattività plasmatica, espressa quale percentuale della dose somministrata, era principalmente presente sotto forma di donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-desmetil donepezil (11% - l'unico metabolita che presenta un'attività simile a quella di donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetil donepezil (7%) e il coniugato glucuronide del 5-O-desmetil 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

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

biotrasformazione e l'escrezione urinaria sono le principali vie di eliminazione. Non vi sono prove che suggeriscano un ricircolo enteroepatico di donepezil cloridrato e/o dei suoi metaboliti. Le concentrazioni plasmatiche di donepezil diminuiscono con un'emivita di circa 70 ore. Sesso, razza e tabagismo non hanno influenze clinicamente significative sulle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La farmacocinetica di donepezil non è stata espressamente studiata nei soggetti anziani sani, nei pazienti con malattia di Alzheimer o in quelli con demenza vascolare. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie in questi pazienti corrispondono strettamente a quelle rilevate nei giovani volontari sani. Nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato è stato osservato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di donepezil allo *steady state*; l'AUC media aumenta del 48% , mentre la $C_{max}$ media aumenta del 39% (vedere paragrafo 4.2)

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ampi studi condotti su animali da esperimento hanno dimostrato che donepezil cloridrato causa un numero esiguo di effetti diversi da quelli che rientrano negli effetti farmacologici propri del farmaco, coerenti con la sua azione di stimolatore 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 clastogenici sono stati osservati *in vitro* a concentrazioni chiaramente tossiche per le cellule e 3000 volte superiori alle concentrazioni plasmatiche allo *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 su ratti e topi, non hanno evidenziato alcun potenziale oncogeno.
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 a dosaggi 50 volte superiori alla massima dose impiegata nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Nucleo della compressa*
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Magnesio stearato

*Rivestimento della compressa*
*<5 mg>*:
Polivinil-alcool
Talco
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 3350
Lecitina di soia
*<10 mg>*:
Polivinil alcool
Talco
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 3350
Lecitina di soia
Ossido di ferro giallo (E 172).

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).*

**6.2 Incompatibilità**
Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**
24 mesi.

6 mesi dopo prima apertura del flacone in HDPE

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**
Non conservare a temperature superiori a 25°C.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**
Blister (PVC/Alluminio)
Confezioni di 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100x1 o 120 compresse rivestite con film.

Flaconi-HDPE con tappo a vite in PP o HDPE
Confezioni di 100 compresse rivestite con film.

È 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

Sandoz S.p.A, Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

"5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145014
"5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145026
"5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145038
"5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145040
"5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145053
"5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145065
"5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145077
"5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145089
"5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145091
"5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145103
"5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145115
"5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145127
"5 mg compresse rivestite con film" 100X1 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145139
"5 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145141
"5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 039145154
"10 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145166
"10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145178
"10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145180
"10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145192
"10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145204
"10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145216

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).*

“10 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145228
“10 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145230
“10 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145242
“10 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145255
“10 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145267
“10 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145279
“10 mg compresse rivestite con film” 100X1 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145281
“10 mg compresse rivestite con film” 120 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039145293
“10 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 039145305

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

08/02/2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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).*