

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Donepezil Mylan Generics 5 mg compresse rivestite con film  
Donepezil Mylan Generics 10 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 5 mg rivestita con film contiene 5 mg di donepezil cloridrato (equivalenti a 4,56 mg di donepezil)

Ogni compressa da 10 mg rivestita con film contiene 10 mg di donepezil cloridrato (equivalenti a 9,12 mg di donepezil)

#### Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa da 5 mg rivestita con film contiene 87,15 mg di lattosio.

Ogni compressa da 10 mg rivestita con film contiene 174,3 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Donepezil Mylan Generics 5 mg: compresse, bianche, rotonde, rivestite con film, con inciso "DL" sopra "5" su di un lato e "G" sull'altro, di circa 7 mm di diametro.

Donepezil Mylan Generics 10 mg: compresse, bianche, rotonde, rivestite con film, con inciso "DL" sopra "10" su di un lato e "G" sull'altro, di circa 9 mm di diametro.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti/anziani

Il trattamento va iniziato con una dose di 5 mg/die (una volta al giorno). La dose di 5 mg/die deve essere mantenuta per almeno 1 mese al fine di consentire di valutare la risposta clinica precoce del trattamento e di permettere il raggiungimento delle concentrazioni allo stato stazionario del donepezil cloridrato. Dopo un mese di valutazione clinica del trattamento a 5 mg/die, la dose di donepezil cloridrato può essere aumentata a 10 mg/die (una volta al giorno). La dose massima raccomandata è di 10 mg/die. Dosi maggiori di 10 mg/die non sono state studiate in sperimentazioni cliniche.

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della Demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere fatta secondo linee-guida accettate (ad es.: DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil cloridrato deve essere iniziata solo

se è disponibile una persona qualificata che possa monitorare regolarmente l'assunzione del farmaco da parte del paziente. Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando vi è un beneficio terapeutico per il paziente. Pertanto, il beneficio clinico del donepezil cloridrato deve essere valutato regolarmente. L'interruzione deve essere presa in considerazione quando non vi è più l'evidenza di un effetto terapeutico. La risposta individuale al donepezil cloridrato non può essere prevista.

Dopo l'interruzione del trattamento è stata osservata una graduale riduzione degli effetti benefici di donepezil cloridrato.

#### Popolazione pediatrica

La somministrazione di donepezil cloridrato in bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non è raccomandata.

#### Compromissione renale o epatica

Una posologia simile può essere seguita per i pazienti con compromissione renale, poiché la clearance del donepezil cloridrato non viene influenzata da questa condizione.

A causa del possibile aumento di esposizione, nella compromissione epatica da lieve a moderata (vedi sezione 5.2), l'aumento della dose deve essere eseguito in base alla tollerabilità individuale. Non vi sono dati riguardo ai pazienti con grave compromissione epatica.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Donepezil Mylan Generics deve essere assunto per via orale, alla sera, subito prima di coricarsi.

#### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità alla sostanza attiva, ai derivati della piperidina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'uso di donepezil cloridrato in pazienti con grave Demenza di Alzheimer, altri tipi di demenza o altri tipi di compromissione della memoria (ad es. declino cognitivo legato all'età), non è stato studiato.

#### **Anestesia**

Donepezil cloridrato, in quanto inibitore della colinesterasi, può esagerare il rilassamento muscolare di tipo succinilcolinico, durante l'anestesia.

#### **Disturbi cardiovascolari**

A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (ad es. bradicardia). L'impatto 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.

Vi sono state segnalazioni di sincope o convulsioni. Nel valutare questi pazienti deve essere considerata la possibilità di blocco cardiaco o di lunghe pause sinusali.

Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QTc e torsione di punta dopo l'immissione in commercio (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Si raccomanda cautela in pazienti con anamnesi preesistente o familiare di prolungamento dell'intervallo QTc, in pazienti trattati con

farmaci che influenzano l'intervallo QTc o in pazienti con malattia cardiaca preesistente rilevante (ad es. insufficienza cardiaca scompensata, infarto miocardico recente, bradiaritmie) o squilibri elettrolitici (ipokaliemia, ipomagnesiemia). Può rendersi necessario il monitoraggio clinico (ECG).

### **Disturbi gastrointestinali**

I pazienti con aumentato rischio di sviluppare ulcere, ad es. quelli con anamnesi di ulcera o quelli in trattamento concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. Tuttavia, gli studi clinici con donepezil cloridrato non hanno mostrato aumenti dell'incidenza di ulcere peptiche o di sanguinamenti gastrointestinali rispetto al placebo.

### **Disturbi genito-urinari**

Benché non osservato in studi clinici con donepezil cloridrato, i colinomimetici possono causare ostruzione urinaria.

### **Disturbi neurologici**

Convulsioni: si ritiene che i colinomimetici possano avere il potenziale per causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, le convulsioni possono anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer.

I colinomimetici possono aver il potenziale di esacerbare o indurre sintomi extrapiramidali.

Sindrome Neurolettica Maligna (NMS): La NMS, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, 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 mioglobinuria (rhabdmiolisi) ed insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di una sindrome neurolettica maligna o presenta una febbre elevata inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche della 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 anamnesi di asma o di malattie ostruttive polmonari.

Deve essere evitata la somministrazione di donepezil cloridrato assieme ad altri inibitori agonisti dell'acetil-colinesterasi o antagonisti del sistema colinergico.

### **Grave compromissione epatica**

Non vi sono dati relativi ai pazienti con compromissione epatica grave.

### **Mortalità negli studi sulla demenza vascolare**

Sono stati condotti tre studi clinici della durata di 6 mesi su individui che rispettavano i criteri NINDS-AIREN per una probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stati disegnati per identificare i pazienti la cui demenza appare dovuta solamente a cause vascolari ed escludere pazienti con morbo di Alzheimer. Nel primo studio l'indice di mortalità era di 2/198 (1%) con donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) con donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) con placebo. Nel secondo studio l'indice di mortalità era di 4/208 (1,9%) con donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) con donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) con placebo. Nel terzo studio l'indice di mortalità era di 11/648 (1,7%) con donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) con placebo. Il tasso di mortalità combinato per i 3 studi VaD nel gruppo donepezil

cloridrato (1,7%) era numericamente maggiore che nel gruppo placebo (1,1%), tuttavia questa differenza non era statisticamente significativa. La maggior parte dei decessi nei pazienti che assumevano donepezil cloridrato o placebo sembra essere il risultato di varie cause vascolari che possono essere attese in questa popolazione anziana con malattie vascolari sottostanti. Un'analisi di tutti gli eventi seri non-fatali e fatali non ha mostrato differenze nel tasso di incidenza fra il gruppo trattato con donepezil e quello trattato con placebo.

Nell'insieme degli studi sulla malattia di Alzheimer (n=4146) e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati sommati con altri studi sulla demenza, inclusi gli studi sulla demenza vascolare (n totale 06888), il tasso di mortalità nel gruppo placebo ha superato numericamente quello nei gruppi trattati con donepezil cloridrato.

#### **Questo medicinale contiene lattosio**

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **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, warfarina, 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 può interferire potenzialmente con i farmaci dotati di attività anticolinergica. E' 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.

Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QTc e di torsione di punta per donepezil. Si consiglia cautela quando donepezil è usato in associazione ad altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc; può rendersi necessario il monitoraggio clinico (ECG). Alcuni esempi:

- Antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina)
- Antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo)
- Alcuni antidepressivi (ad es. citalopram, escitalopram, amitriptilina)
- Altri antipsicotici (ad es. derivati fenotiazinici, sertindolo, pimozide, ziprasidone)
- Alcuni antibiotici (ad es. claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina)

#### **4.6. Fertilità gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati dall'uso del donepezil cloridrato in donne in gravidanza.

Studi negli animali non hanno mostrato effetti teratogeni ma hanno mostrato tossicità peri- e post-natale (vedere sezione 5.3). Il rischio potenziale non è noto.

Il donepezil cloridrato non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

#### Allattamento

Donepezil cloridrato viene escreto nel latte dei ratti. Non è noto se il donepezil cloridrato venga escreto nel latte umano e non vi sono studi in donne che allattano. Pertanto, le donne che prendono il donepezil cloridrato non devono allattare.

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

Il donepezil cloridrato ha un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

La demenza può causare compromissione della capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Inoltre, il donepezil cloridrato può indurre senso di affaticamento, capogiri e crampi muscolari, soprattutto all'inizio della terapia o all'aumento della dose. Il medico curante deve valutare di routine la capacità del paziente in trattamento con donepezil a continuare a guidare o ad usare macchinari complessi.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

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

Le reazioni avverse segnalate in più di un caso isolato, sono riportate di seguito, ordinate per organi e sistemi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: Molto comuni ( $\geq 1/10$ ), Comuni ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), Non comuni ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), Rari ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), Molto rari ( $< 1/10.000$ ), Non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classi di organi e sistemi	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Non note
Infezioni ed infestazioni		Raffreddore comune				
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia				
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni** Agitazione** Comportamento aggressivo** Sogni anormali ed incubi**				
Patologie del sistema nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Convulsioni	Sintomi extrapiramidali	Sindrome Neurolettica Maligna	

Patologie cardiache			Bradycardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare		Tachicardia ventricolare polimorfa, compresa la torsione di punta; prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito, Disturbi addominali	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali Ipersecrezione salivare			
Patologie epatobiliari				Disfunzioni epatiche inclusa l'epatite** *		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Prurito				
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari			Rabdomiolisi ****	
Patologie renali ed urinarie		Incontinenza urinaria				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore				
Esami diagnostici			Lievi aumenti delle concentrazioni sieriche della Creatinina muscolare			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Incidenti comprese le cadute				

\* Nel valutare i pazienti con sincope o convulsioni deve essere considerata la possibilità di un blocco cardiaco o di lunghe pause sinusali

\*\* Casi di allucinazioni, sogni anormali ed incubi, agitazione e comportamento aggressivo sono stati risolti con riduzione della dose o sospensione del trattamento

\*\*\* In casi di inspiegabili disfunzioni epatiche, deve essere considerata la sospensione del donepezil cloridrato.

\*\*\*\* Dalle segnalazioni riportate la rabdomiolisi si manifesta indipendentemente dalla sindrome neurolettica maligna e in stretta associazione temporale con la dose iniziale o un aumento della dose di donepezil.

### **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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo: [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

### **4.9. Sovradosaggio**

Donepezil cloridrato è un inibitore specifico reversibile dell'acetilcolinesterasi.

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. Nel corso degli studi clinici condotti sugli animali sono stati osservati i segni di una stimolazione colinergica dose-correlata, tra i quali: riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, deambulazione claudicante, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazioni ed abbassamento della temperatura corporea.

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

Come per tutti i casi di sovradosaggio, è necessario avvalersi di misure generali di supporto. Gli anticolinergici terziari, come l'atropina, possono essere utilizzati come antidoto in caso di sovradosaggio di donepezil cloridrato. 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 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: farmaci anti-demenza, anticolinesterasi.

Codice ATC: N06DA02.

#### Meccanismo d'azione

Donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi, la colinesterasi maggiormente presente nel cervello. Donepezil cloridrato inibisce questo enzima con una potenza *in vitro* pari a 1000 volte quella della butirilcolinesterasi, enzima principalmente presente al di fuori del sistema nervoso centrale.

## Demenza di Alzheimer

Nei pazienti affetti dalla Demenza di Alzheimer che hanno preso parte agli studi clinici, la somministrazione di dosi singole di donepezil cloridrato da 5 mg o 10 mg ha determinato un'inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi allo stato stazionario (misurata nelle membrane degli eritrociti) uguale al 63,6% e al 77,3% rispettivamente, quando rilevate dopo la somministrazione del farmaco. E' stato osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti in seguito all'impiego di donepezil cloridrato è correlata alle variazioni registrate dalla scala ADAS-cog, una scala sensibile utilizzata per valutare specifici aspetti della funzione cognitiva. La capacità di donepezil cloridrato di alterare il decorso della patologia neurologica di base non è stata studiata. Pertanto, non è possibile affermare che donepezil cloridrato possa in alcun modo modificare l'evoluzione della malattia.

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

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

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

Risposta = Miglioramento della ADAS-Cog di almeno 4 punti.

Nessun deterioramento della CIBIC.

Nessun deterioramento 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 5 mg	18%*	18%*
Gruppo Donepezil 10 mg	21%*	22%**

\*  $p < 0.05$

\*\* $p < 0.01$

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

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti circa 3-4 ore dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche e l'area sotto la curva aumentano proporzionalmente alla dose.

L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore e pertanto la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere consente un raggiungimento graduale dello stato stazionario. Una concentrazione quasi sovrapponibile alla concentrazione allo 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 farmacologica ad esse correlata presentano una variazione minima nell'arco della giornata.

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



### Distribuzione

Donepezil cloridrato è legato alle proteine plasmatiche per circa il 95%. Non si conosce il 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 <sup>14</sup>C, circa il 28% del farmaco non viene 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 escreto immutato nelle urine e viene metabolizzato dal sistema citocromo P450 in diversi metaboliti, alcuni dei quali non sono stati identificati. In seguito alla somministrazione di una singola dose da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con <sup>14</sup>C, la radioattività plasmatica, espressa quale percentuale della dose somministrata, era principalmente presente sotto forma di donepezil cloridrato immutato (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 immutato) ed il 14,5% nelle feci; questo fatto suggerisce che la biotrasformazione e l'escrezione urinaria sono le principali vie di eliminazione.

Non vi sono prove che suggeriscano che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti rientrino in circolo a livello entero-epatico.

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

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

I pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata presentano concentrazioni aumentate di donepezil: AUC media aumento del 48% e C<sub>max</sub> media aumento del 39% (vedi sezione 4.2).

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

Gli ampi studi condotti sugli animali da esperimento hanno dimostrato che donepezil cloridrato causa un numero esiguo di effetti diversi da quelli che rientrano negli effetti farmacologici propri del farmaco, coerenti con la sua azione di stimolatore colinergico (vedi Sezione 4.9). Donepezil non ha prodotto effetti mutageni nei test di mutazione condotti sulle cellule dei batteri e dei mammiferi. Alcuni effetti clastogenici sono stati osservati in vitro in corrispondenza di concentrazioni chiaramente tossiche per le cellule e 3000 volte maggiori delle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Non sono stati osservati effetti clastogenici o genotossici nel modello in vivo del micronucleo del topo. Gli studi di carcinogenesi a lungo termine, condotti sia su ratti sia su topi, non hanno evidenziato 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 con dosaggi 50 volte superiori alla massima dose impiegata nell'uomo (vedi Sezione 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Idrossipropilcellulosa  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato.

### Rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol.

## **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

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

Donepezil Mylan Generics 5 mg compresse rivestite con film: blister in PVC/PVdC/Alluminio contenenti 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 98 o 100 compresse rivestite con film, confezioni calendario da 28 o 98 compresse rivestite con film e blister monodose da 50x1 compresse rivestite con film. Contenitori in polipropilene con tappi in polietilene da 100 o 250 compresse rivestite con film.

Donepezil Mylan Generics 10 mg compresse rivestite con film: blister in PVC/PVdC/Alluminio contenenti 10, 28, 30, 56, 60, 84, 98 o 100 compresse rivestite con film, confezioni calendario da 28 o 98 compresse rivestite con film e blister monodose da 50x1 compresse rivestite con film. Contenitori in polipropilene con tappi in polietilene da 100 o 250 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Istruzioni per l'uso**

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

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

"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605010  
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605022  
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605034  
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605046  
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605059  
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605061  
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605073  
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605085  
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605097  
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al (Conf. Calendario)  
AIC n. 038605109

"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al (Conf. Calendario) AIC n. 038605111  
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister In Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605123  
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Contenitore Pp AIC n. 038605135  
"5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Contenitore Pp AIC n. 038605147  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605150  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605162  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605174  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605186  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605198  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605200  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605212  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605224  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al (Confezione Calendario) AIC n. 038605236  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al (Confezione Calendario) AIC n. 038605248  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister In Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Al AIC n. 038605251  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Contenitore Pp AIC n. 038605263  
"10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Contenitore Pp AIC n. 038605275

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Novembre 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**