RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Donepezil GERMED 5 mg compresse rivestite con film
Donepezil GERMED 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Donepezil GERMED 5 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa contiene 5 mg di donepezil cloridrato, equivalenti a 4,56 mg di donepezil base.
Eccipienti con effetti noti:
circa 75,35 mg di lattosio/compressa rivestita con film.

Donepezil GERMED 10 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa contiene 10 mg di donepezil cloridrato, equivalenti a 9,12 mg di donepezil base..
Eccipienti con effetti noti:
circa 150,71 mg di lattosio/compressa rivestita con film.
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.
5 mg: compresse bianche, rotonde, rivestite con film del diametro di circa 7,5 mm.
10 mg: compresse bianche, rotonde, rivestite con film del diametro di circa 9,3 mm, con una linea di incisione su un lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Adulti/Anziani
Il trattamento viene iniziato con 5 mg al giorno (in monosomministrazione). La dose di 5 mg al giorno deve essere mantenuta per almeno un mese per consentire di valutare le prime risposte cliniche al trattamento e per poter raggiungere le concentrazioni allo stato stazionario di donepezil cloridrato. A seguito della valutazione clinica condotta dopo un mese di trattamento con 5 mg al giorno, la dose di *donepezil cloridrato* può essere aumentata a 10 mg al giorno (in monosomministrazione). La dose massima giornaliera consigliata è 10 mg. Dosi superiori a 10 mg al giorno non sono state studiate negli 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 (ad esempio, DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil va iniziata solo se è disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale. La terapia di mantenimento può proseguire fino a quando vi è un beneficio terapeutico per il paziente. Il beneficio clinico di donepezil deve quindi essere regolarmente rivalutato. Quando l'effetto terapeutico non è più evidente, va presa in considerazione la sospensione della terapia. La risposta individuale al donepezil non può essere prevista.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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

Dopo l'interruzione della terapia, si è osservata una graduale riduzione degli effetti benefici di Donepezil GERMED.

Popolazione pediatrica:
La somministrazione di Donepezil GERMED nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non è raccomandata.

Pazienti con compromissione renale ed epatica
Uno schema posologico simile può essere seguito per i pazienti con compromissione renale in quanto la clearance di donepezil cloridrato non è influenzata da tale condizione.

A causa di una possibile esposizione aumentata in caso di compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2), l'aumento della dose va effettuato in base alla tolleranza individuale. Non sono disponibili dati relativi a pazienti con compromissione epatica grave.

Modo di somministrazione
Donepezil GERMED deve essere assunto per via orale, di sera, appena prima di coricarsi.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al donepezil cloridrato, ai derivati della piperidina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Non è stato studiato l'uso di donepezil nei pazienti affetti da demenza da Alzheimer grave, da altre forme di demenza o da altre forme di compromissione della memoria (ad esempio, deterioramento della funzione cognitiva correlato all'età).
Anestesia: Donepezil cloridrato, in quanto inibitore della colinesterasi, può determinare sotto anestesia un aumento del rilassamento della muscolatura simile a quello causato dalla succinilcolina.
Condizioni cardiovascolari: A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere un effetto vagotonico sulla frequenza cardiaca (ad esempio, bradicardia). La possibilità di questa azione può essere particolarmente importante per i pazienti con "malattia del nodo del seno" o con altre condizioni della conduzione cardiaca sopraventricolare, come blocco senoatriale o atrioventricolare.
Sono stati segnalati casi di sincope e di convulsioni. Quando si esaminano questi pazienti si deve prendere in considerazione l'eventualità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate.
Condizioni gastrointestinali: I pazienti che sono maggiormente a rischio di sviluppo di ulcera, ad 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 non hanno evidenziato, rispetto al placebo, un aumento di incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

Condizioni genitourinarie: I colinomimetici possono causare ostruzione del flusso urinario, sebbene ciò non sia stato osservato nel corso degli studi clinici condotti con donepezil.
Condizioni neurologiche: Convulsioni: si ritiene che i colinomimetici abbiano un certo potenziale nel causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, l'attività convulsiva può anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer.
I colinomimetici possono potenzialmente peggiorare o causare sintomi extrapiramidali.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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

Sindrome neurolettica maligna (NMS): la sindrome neurolettica maligna (NMS) é 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. La NMS e stata riscontrata molto raramente in associazione con donepezil, in particolare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali antipsicotici. Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabdomiolisi) 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.

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

Si deve evitare la somministrazione concomitante di donepezil cloridrato e di altri inibitori della acetilcolinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico.

Compromissione epatica grave: Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica grave.

Mortalità negli studi clinici sulla demenza vascolare
Sono stati condotti tre studi clinici della durata di 6 mesi che valutavano dei soggetti che rientravano nei criteri NINDS-AIREN per probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stati definiti per identificare quei pazienti la cui demenza sembra essere dovuta esclusivamente a cause vascolari e per escludere i pazienti con malattia di Alzheimer. Nel primo studio, il tasso di mortalità era 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 era di 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 era di 11/648 (1,7%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel gruppo placebo. Per i tre studi sulla VaD combinati, il tasso di mortalità nel gruppo donepezil cloridrato (1,7%) era numericamente maggiore rispetto al gruppo placebo (1,1%), ma la differenza non era statisticamente significativa. Gran parte dei decessi nei pazienti che assumevano o donepezil cloridrato o il placebo sembrano essere una conseguenza di varie cause a correlazione vascolare, il che è prevedibile in una simile popolazione anziana con malattia cardiaca di base. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari gravi fatali e non fatali non ha evidenziato alcuna differenza di frequenza tra il gruppo donepezil cloridrato ed il gruppo placebo.

Negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n=4146), e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati raggruppati con altri studi sulla demenza compresi gli studi sulla demenza vascolare (n totale=6888), il tasso di mortalità nel gruppo trattato con placebo era numericamente maggiore rispetto al gruppo trattato 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 del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione
Nell'uomo, donepezil cloridrato e/o qualsiasi dei suoi metaboliti non inibisce il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina. Il metabolismo di donepezil cloridrato non è influenzato dalla somministrazione contemporanea di digossina o cimetidina. Gli studi in vitro hanno mostrato che

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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

gli isoenzimi 3A4, ed in misura minore 2D6, del citocromo P450 sono coinvolti nel metabolismo del donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti in vitro dimostrano 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 del 30% circa delle concentrazioni medie di donepezil. Gli induttori enzimatici, come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcol, possono ridurre i livelli di donepezil. Dato che non si conosce l'entità di un effetto inibitorio o induttivo, tali associazioni di farmaci vanno utilizzate con cautela. Donepezil cloridrato interferisce potenzialmente con farmaci ad attività anticolinergica. È anche possibile che vi sia un'attività sinergica con un trattamento concomitante a base di farmaci quali la succinilcolina, altri farmaci bloccanti neuromuscolari o agonisti colinergici o beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Studi negli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni ma hanno mostrato una tossicità peri- e post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.
Donepezil GERMED non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

Donepezil GERMED viene escreto nel latte di ratto. Non è noto se donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno e non ci sono studi sulle donne che allattano. Pertanto, le donne che assumono donepezil non devono allattare al seno.

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

Il donepezil ha un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.
La demenza può compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Inoltre, donepezil può causare affaticamento, capogiri e crampi muscolari, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Il medico curante deve valutare regolarmente la capacità dei pazienti che assumono donepezil di continuare a guidare veicoli o di operare su macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse segnalate in più di un singolo caso sono elencate di seguito, classificate per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune (>1/10) comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1.000, <1/100), rara (>1/10.000, <1/1.000); molto rara (<1/10.000) e non nota (la frequenza non puo essere definita sulla base dei dati disponibili).

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni e infestazioni		Raffreddore comune			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni** Agitazione** Comportamento aggressivo** Sogni anomali e incubi**			
Patologie del sistema nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Convulsioni*	Sintomi extrapiramidali	Sindrome neurolettica maligna
Patologie cardiache			Bradicardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Malessere addominale	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali Ipersecrezione salivare		
Patologie epato-biliari				Disfunzione epatica, inclusa epatite***	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito			

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Crampi muscolari			Rabdomiolisi****
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore			
Esami diagnostici			Incrementi minimi delle concentrazioni sieriche della creatinchinasi muscolare		
Traumi, avvelenamento e complicazioni procedurali		Incidenti			

*Nei pazienti studiati, in caso di sincope o convulsioni, va presa in considerazione la possibilità dell'insorgenza di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate (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 di eziologia sconosciuta, va presa in considerazione la sospensione del trattamento con Donepezil GERMED
****.La comparsa di rabdomiolisi e stata segnalata indipendentemente dalla sindrome neurolettica maligna e in stretta successione temporale con l'avvio della terapia a base di donepezil o con l'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 http:// www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose letale media stimata di donepezil cloridrato dopo somministrazione di una dose singola orale nel topo e nel ratto è rispettivamente di 45 e 32 mg/kg, o approssimativamente 225 e 160 volte la dose massima consigliata nell'uomo di 10 mg al giorno. Sintomi di stimolazione colinergica dipendenti dalla dose sono stati osservati negli animali e includevano riduzione dell'attività motoria spontanea, posizione prona, andatura instabile, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazioni e abbassamento della temperatura corporea.
Il sovradosaggio da inibitori della colinesterasi può dare origine a crisi colinergiche caratterizzate da nausea grave, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. È possibile che si manifesti un progressivo indebolimento muscolare che può portare alla morte in caso di interessamento dei muscoli respiratori.
Come per qualsiasi sovradosaggio, vanno adottate misure di supporto generali. Gli anticolinergici terziari quali l'atropina possono essere utilizzati come antidoto per un sovradosaggio da Donepezil GERMED. Si raccomanda la somministrazione di atropina solfato endovena alla dose necessaria per ottenere l'effetto desiderato: una dose iniziale tra 1,0 e 2,0 mg e.v. con un aggiustamento delle dosi successive in base alla risposta clinica. Sono state segnalate risposte atipiche della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca in seguito alla somministrazione contemporanea di altri colinomimetici e di anticolinergici quaternari quali il glicopirrolato. Non è noto se donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possano essere rimossi mediante dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale o emofiltrazione).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione
Donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi, la colinesterasi predominante nel cervello. In vitro, donepezil cloridrato è un inibitore 1000 volte più potente di questo enzima che della butirrilcolinesterasi, un enzima presente principalmente al di fuori del sistema nervoso centrale.

Demenza di Alzheimer
Nei pazienti con demenza di Alzheimer che hanno partecipato agli studi clinici, la somministrazione di dosi giornaliere singole di 5 mg o 10 mg di donepezil cloridrato determinava un'inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi (misurata a livello delle membrane eritrocitarie) allo stato stazionario rispettivamente del 63,6% e del 77,3% quando misurata nella fase post-dose. Si è visto che l'inibizione da parte di donepezil cloridrato dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti è correlata a variazioni nella ADAS-cog, una scala sensibile che valuta aspetti scelti della cognizione. Non è stato studiato il potenziale di donepezil cloridrato di alterare il decorso della neuropatologia di base. Pertanto non è possibile ritenere che donepezil abbia un qualsiasi effetto sul progredire della malattia.
L'efficacia del trattamento con donepezil cloridrato è stata valutata nell'ambito di quattro studi clinici controllati con placebo, 2 studi della durata di 6 mesi e 2 della durata di 1 anno.
Negli studi clinici di 6 mesi, alla conclusione del trattamento con donepezil è stata effettuata un'analisi basata sulla combinazione di tre criteri di efficacia: l'ADAS-Cog (misurazione della performance cognitiva), la Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (CIBIC-Plus) (misurazione delle funzioni globali) e la subscala dell'Attività di Vita Quotidiana della Clinical Dementia Rating Scale (CDR) (misurazione dei rapporti sociali, delle attività domestiche e di svago e della cura personale).
I pazienti che soddisfacevano i criteri elencati qui di seguito sono stati definiti come responder al trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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

Risposta = Miglioramento nella ADAS-Cog di almeno 4 punti
Nessun deterioramento nella CIBIC
Nessun deterioramento nella subscala dell'Attività di Vita Quotidiana della CDR.

	% 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 ha determinato un aumento statisticamente significativo dose-dipendente della percentuale di pazienti che sono stati classificati come responder al trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento: I livelli plasmatici massimi vengono raggiunti circa 3-4 ore dopo la somministrazione orale. La concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva aumentano proporzionalmente alla dose. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore e la somministrazione di dosi ripetute in monosomministrazione giornaliera determina quindi un raggiungimento graduale dello stato stazionario. Lo stato stazionario approssimativo viene raggiunto entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e la correlata attività farmacodinamica presentano una variabilità minima nell'arco della giornata.
Il cibo non modificava l'assorbimento di donepezil cloridrato.
Distribuzione: Donepezil cloridrato si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche umane. Il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetil donepezil non è noto. Non sono disponibili dati definitivi sulla distribuzione di donepezil cloridrato nei vari tessuti corporei. Tuttavia, nell'ambito di uno studio di bilancio di massa condotto in volontari sani di sesso maschile, 240 ore dopo la somministrazione di una dose singola da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ^{14}C, circa il 28% del marcatore non era recuperato. Ciò suggerisce che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per più di 10 giorni.
Biotrasformazione/Eliminazione: Donepezil cloridrato viene sia escreto nelle urine in forma immodificata che metabolizzato dal sistema del citocromo P450 a metaboliti multipli che non sono ancora stati tutti identificati. In seguito alla somministrazione di una dose singola da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ^{14}C, la radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, era presente principalmente come donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-desmetil donepezil (11% - l'unico metabolita con attività simile a quella del donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetil donepezil (7%) e il coniugato glucuronide di 5-O-desmetil donepezil (3%). Il 57% circa della radioattività totale somministrata veniva riscontrato nelle urine (17% come donepezil immodificato), e il 14,5% veniva riscontrato nelle feci, suggerendo che la biotrasformazione e l'escrezione urinaria sono le principali vie di eliminazione. Non ci sono dati a supporto del ricircolo enteroepatico di donepezil cloridrato e/o di qualsiasi dei suoi metaboliti.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La concentrazione plasmatica di donepezil diminuisce con un'emivita di circa 70 ore.
Il sesso, la razza e il tabagismo non influenzano in modo clinicamente significativo la concentrazione plasmatica di donepezil cloridrato. La farmacocinetica di donepezil non è stata formalmente studiata in soggetti anziani sani, in pazienti con l'Alzheimer né in pazienti con demenza vascolare. Tuttavia, i livelli plasmatici medi in questi pazienti corrispondevano molto da vicino a quelli di volontari giovani sani.
I pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata presentavano un aumento della concentrazione di donepezil allo stato stazionario; l'AUC media del 48% e la C_{max} media del 39% (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Il gran numero di studi sperimentali negli animali ha dimostrato che questo composto causa pochi effetti diversi dagli effetti farmacologici desiderati in linea con la sua azione di stimolatore colinergico (vedere paragrafo 4.9). Il donepezil non è mutagenico nei test di mutazione condotti su cellule di batteri e mammiferi. Sono stati osservati alcuni effetti clastogenici in vitro a concentrazioni chiaramente tossiche per le cellule e più di 3000 volte superiori alle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Non sono stati osservati né effetti clastogenici né altri effetti genotossici nel modello in vivo del micronucleo nel topo. Studi sulla carcinogenesi a lungo termine nel ratto e nel topo non hanno evidenziato potenziale oncogenico.
Donepezil cloridrato non ha avuto effetti sulla fertilità nel ratto e non era teratogenico nel ratto né nel coniglio, ma ha leggermente influenzato il numero di nati morti e la sopravvivenza dei cuccioli prematuri quando somministrato a ratti femmina gravide a dosi 50 volte superiori alla dose nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato.

Rivestimento:
Opadry White:
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Glicole Propilenico
Talco

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Le compresse sono disponibili in confezioni in blister (PVC-PE-PVDC/alluminio)
Confezioni:

14, 28, 42, 56, 84, 98, 112 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

GERMED Pharma S.r.l.
Via Venezia, 2
20834 Nova Milanese (MB)
Italia

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

Donepezil GERMED 5 mg compresse rivestite con film, 14 compresse	AIC n. 040867018
Donepezil GERMED 5 mg compresse rivestite con film, 28 compresse	AIC n. 040867020
Donepezil GERMED 5 mg compresse rivestite con film, 42 compresse	AIC n. 040867032
Donepezil GERMED 5 mg compresse rivestite con film, 56 compresse	AIC n. 040867044
Donepezil GERMED 5 mg compresse rivestite con film, 84 compresse	AIC n. 040867057
Donepezil GERMED 5 mg compresse rivestite con film, 98 compresse	AIC n. 040867069
Donepezil GERMED 5 mg compresse rivestite con film, 112 compresse	AIC n. 040867071
Donepezil GERMED 10 mg compresse rivestite con film, 14 compresse	AIC n. 040867083
Donepezil GERMED 10 mg compresse rivestite con film, 28 compresse	AIC n. 040867095
Donepezil GERMED 10 mg compresse rivestite con film, 42 compresse	AIC n. 040867107
Donepezil GERMED 10 mg compresse rivestite con film, 56 compresse	AIC n. 040867119
Donepezil GERMED 10 mg compresse rivestite con film, 84 compresse	AIC n. 040867121
Donepezil GERMED 10 mg compresse rivestite con film, 98 compresse	AIC n. 040867133
Donepezil GERMED 10 mg compresse rivestite con film, 112 compresse	AIC n. 040867145

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Determinazione n. 354/2012 del 26/04/2012 pubblicata sulla GURI n. 107 del 09/05/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 18/12/2018
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