RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DONEPEZIL ACTAVIS 5 mg compresse rivestite con film
DONEPEZIL ACTAVIS 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg o 10 mg di donepezil cloridrato.

Eccipienti con effetto noto:
DONEPEZIL ACTAVIS 5 mg compressa rivestita con film contiene 92,5 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).
DONEPEZIL ACTAVIS 10 mg compressa rivestita con film contiene 185 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film di DONEPEZIL ACTAVIS 5 mg sono di colore bianco, rotonde, biconvesse e riportano la scritta 'DZ 5' impressa su un lato.
Le compresse rivestite con film di DONEPEZIL ACTAVIS 10 mg sono di colore giallo chiaro, rotonde, biconvesse e riportano la scritta 'DZ 10' impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

DONEPEZIL ACTAVIS è indicato per il trattamento sintomatico della demenza da Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti/anziani
La dose di trattamento iniziale è 5 mg/die (monosomministrazione giornaliera). La dose da 5 mg/die deve essere mantenuta per almeno un mese per permettere di valutare le prime risposte cliniche al trattamento e per consentire di raggiungere le concentrazioni allo stato stazionario di donepezil cloridrato. Successivamente alla valutazione clinica di un mese di trattamento a 5 mg/die, la dose di DONEPEZIL ACTAVIS può essere aumentata a 10 mg/die (monosomministrazione giornaliera). La dose massima giornaliera raccomandata è 10 mg. Non sono stati condotti studi clinici di valutazione di dosi maggiori di 10 mg/die.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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 terapia deve essere iniziata e supervisionata da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza da Alzheimer. La diagnosi deve essere emessa in conformità a linee guida accettate (ad esempio DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil può essere iniziata solo se è disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del prodotto medicinale. La terapia di mantenimento può proseguire finché sussiste un beneficio terapeutico per il paziente e pertanto sarà necessario rivalutare regolarmente il beneficio clinico di donepezil.

Quando non è più presente un effetto terapeutico, sarà necessario prendere in considerazione la sospensione del trattamento. Non è possibile prevedere la risposta individuale a donepezil.
Alla sospensione del trattamento si osserva una graduale diminuzione degli effetti benefici di donepezil.

{Per dosi non realizzabili/praticabili con questa concentrazione, sono disponibili anche altre concentrazioni del medicinale.}

Compromissione della funzionalità epatica e renale
Per i pazienti con compromissione della funzionalità renale è possibile seguire un regime posologico simile poiché la clearance di donepezil cloridrato non è interessata da questa condizione.
In considerazione del possibile aumento dell'esposizione in caso di compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2), è necessario titolare la dose secondo la tollerabilità individuale. Non sono disponibili dati per pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica.

Popolazione pediatrica
DONEPEZIL ACTAVIS non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

DONEPEZIL ACTAVIS deve essere assunto per via orale, alla sera, appena prima di coricarsi.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La somministrazione di donepezil a pazienti con demenza di Alzheimer grave, altri tipi di demenza o altri tipi di compromissione della memoria (ad esempio declino cognitivo correlato all'età) non è stata valutata.

Anestesia: donepezil, essendo un inibitore della colinesterasi, può aumentare il rilassamento muscolare di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

Patologie cardiovascolari: a causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono esercitare effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (es. bradicardia). Il potenziale di questa azione può essere particolarmente importante per i pazienti affetti da "sindrome del nodo del seno" o altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare, quali il blocco seno-atriale o atrio-ventricolare.

Sono stati segnalati casi di sincope e convulsioni. Nel valutare questi pazienti è necessario tenere conto della possibilità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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 gastrointestinali: i pazienti maggiormente a rischio di sviluppare ulcere, ad esempio quelli con anamnesi di malattia ulcerosa o trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) concomitanti, devono essere monitorati per individuare l'insorgenza di sintomi. Tuttavia, gli studi clinici condotti su donepezil non hanno mostrato un aumento dell'incidenza di malattia ulcerosa peptica o di sanguinamento gastrointestinale rispetto al placebo.

Disturbi genitourinari: sebbene non si sia osservata negli studi clinici condotti su donepezil, i colinomimetici possono causare ostruzione vescicale.

Patologie neurologiche: convulsioni: si ritiene che i colinomimetici possano causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, l'attività convulsiva può anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer.

I colinomimetici possono esacerbare o indurre sintomi extrapiramidali.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM): La sindrome neurolettica maligna (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 a donepezil, in particolare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali antipsicotici. Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. Il trattamento deve essere interrotto qualora un paziente sviluppi segni e sintomi indicativi di una sindrome neurolettica maligna o presenti una febbre elevata inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche della SNM.

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

Evitare la somministrazione di donepezil in concomitanza con altri inibitori dell'acetilcolinesterasi e agonisti o antagonisti del sistema colinergico.

Compromissione grave della funzionalità epatica: non sono disponibili dati per pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica.

Intolleranza al lattosio: questo prodotto medicinale contiene lattosio. 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 medicinale.

Studi clinici sulla mortalità nella demenza vascolare
Sono stati condotti tre studi clinici della durata di 6 mesi su individui che soddisfacevano i criteri NINDS-AIREN per probabile o possibile demenza vascolare. I criteri NINDS-AIREN sono stati sviluppati per individuare i pazienti la cui demenza sembra essere dovuta esclusivamente a cause vascolari e per escludere i pazienti affetti da malattia di Alzheimer. Nel primo studio, i tassi di mortalità erano 2/198 (1,0%) con donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) con donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) con il placebo. Nel secondo studio, i tassi di mortalità erano 4/208 (1,9%) con donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) con donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) con il placebo. Nel terzo studio, i tassi di mortalità erano 11/648 (1,7%) con donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) con il placebo. Il tasso di mortalità combinato per i tre studi sulla demenza vascolare nel gruppo donepezil cloridrato (1,7%) era numericamente più elevato che nel gruppo placebo (1,1%), tuttavia questa differenza non era statisticamente significativa. La maggior parte dei decessi di pazienti che assumevano donepezil cloridrato o placebo sembra essere dovuta a varie cause correlate a problemi vascolari che è possibile attendersi in questa popolazione di anziani con malattia

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

vascolare sottostante. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari seri letali e non letali non ha mostrato differenze nel tasso di incidenza nel gruppo donepezil cloridrato rispetto al placebo.

Negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n = 4146) e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati raggruppati a loro volta con studi condotti su altri tipi di demenza, tra cui demenza vascolare (totale n = 6888), il tasso di mortalità nei gruppi placebo superava numericamente quello nei gruppi donepezil cloridrato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti non inibiscono nell'uomo il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina. Il metabolismo di donepezil cloridrato non viene modificato dalla somministrazione concomitante di digossina o cimetidina. Studi *in vitro* hanno mostrato che gli isoenzimi 3A4 e, in misura inferiore, 2D6 del citocromo P450 sono coinvolti nel metabolismo di donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti *in vitro* mostrano che ketoconazolo e chinidina, inibitori rispettivamente del CYP3A4 e del 2D6, inibiscono il metabolismo di donepezil. Pertanto, questi e altri inibitori del CYP3A4, quali itraconazolo ed eritromicina, e gli inibitori del CYP2D6, quali 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, quali rifampicina, fenitoina, carbamazepina e l'alcool possono ridurre le concentrazioni di donepezil. Poiché non è nota l'entità dell'effetto inibitorio o induttivo, tali associazioni di farmaci devono essere prescritte con cautela. Donepezil cloridrato può interferire con i farmaci dotati di attività anticolinergica. Esiste anche il potenziale di attività sinergica con trattamenti concomitanti che includono farmaci quali succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari, agonisti colinergici o betabloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:
Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di donepezil nelle donne in stato di gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non hanno mostrato effetto teratogeno, ma hanno evidenziato tossicità peri e postnatale (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio nella specie umana è sconosciuto. DONEPEZIL ACTAVIS non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento:
Donepezil è escreto nel latte dei ratti. Non è noto se donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno umano e non sono stati condotti studi su donne che allattano al seno. Pertanto, le donne trattate con donepezil non devono allattare al seno.

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

DONEPEZIL ACTAVIS influenza in modo lieve o moderato la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

La demenza può causare una compromissione della capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Inoltre, donepezil può indurre affaticamento, capogiro e crampi muscolari, principalmente all'inizio della terapia o quando se ne aumenta la dose. Il medico curante deve valutare regolarmente la capacità dei pazienti trattati con donepezil di continuare a guidare o usare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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 eventi avversi più comuni sono diarrea, crampi muscolari, affaticamento, nausea, vomito e insonnia.
Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate in più di un caso isolato, suddivise per classificazione organo-sistemica e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1,000, < 1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione organo-sistemica	***Molto comune***	***Comune***	***Non comune***	***Raro***	***Molto raro***
Infezioni e infestazioni		Raffreddore comune			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni[2] Agitazione[2] Comportamento aggressivo[2] Sogni anomali e incubi[2]			
Patologie del sistema nervoso		Sincope[1] Capogiri Insonnia	Convulsioni[1]	Sintomi extrapiramidali	Sindrome neurolettica maligna
Patologie cardiache			Bradicardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Disturbi addominali	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie epato-biliari				Disfunzioni epatiche tra cui epatite[3]	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari			Rabdomiolisi[4]
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore			
Esami diagnostici			Lieve aumento della		

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

			concentrazione sierica dell'enzima muscolare creatinchinasi		
Lesioni e avvelenamento		Incidenti			

[1]Nella valutazione dei pazienti per individuare episodi di sincope o convulsioni, è necessario tenere in considerazione la possibilità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate (vedere paragrafo 4.4)

[2]Gli episodi di allucinazioni, sogni anomali, incubi, agitazione e comportamento aggressivo si sono risolti con la riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

[3]In casi di disfunzione epatica inspiegabile, è necessario prendere in considerazione la sospensione di DONEPEZIL ACTAVIS.

[4]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

La dose letale mediana stimata di donepezil cloridrato successivamente alla somministrazione di una sola dose per via orale in topi e ratti è rispettivamente di 45 e 32 mg/kg o circa 225 e 160 volte la dose massima umana raccomandata di 10 mg al giorno. Negli animali si sono osservati segni dose-correlati di stimolazione colinergica, che comprendevano riduzione del movimento spontaneo, posizione prona, disturbi dell'andatura, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazione muscolare e abbassamento della temperatura della superficie corporea.

Il sovradosaggio di inibitori della colinesterasi può causare crisi colinergiche caratterizzate da grave nausea, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. Esiste la possibilità di aumento della debolezza muscolare, che può avere esito letale se vengono coinvolti i muscoli respiratori.

Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, è necessario mettere in atto misure di supporto generali. Come antidoto in caso di sovradosaggio di donepezil è possibile somministrare anticolinergici terziari, quali atropina. Si raccomanda la titolazione di atropina solfato per via endovenosa fino a ottenere un effetto: dose iniziale da 1,0 a 2,0 mg EV con dosi successive basate sulla risposta clinica.

Con altri colinomimetici somministrati in concomitanza ad anticolinergici quaternari come il glicopirrolato sono state segnalate risposte atipiche della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca. Non è noto se donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possano essere eliminati mediante dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale o emofiltrazione).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

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

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antidemenza; anticolinesterasi, codice ATC: N06DA02

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 presente principalmente al di fuori del sistema nervoso centrale.

Nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer che hanno partecipato agli studi clinici, la somministrazione di singole dosi giornaliere di 5 mg o 10 mg di donepezil ha determinato un'inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi allo stato stazionario (misurata nelle membrane eritrocitarie) rispettivamente del 63,6% e del 77,3%, quando rilevata dopo la somministrazione del farmaco. L'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti da parte di donepezil cloridrato ha mostrato di essere correlata a variazioni della scala ADAS-Cog, una scala sensibile utilizzata per valutare aspetti specifici 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 il donepezil possa in alcun modo modificare l'evoluzione della malattia.
L'efficacia del trattamento con donepezil è stata valutata in quattro studi controllati con 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 condotta un'analisi basata su una combinazione di tre 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 of the Clinical Dementia Rating Scale (scala per la misurazione dei rapporti interpersonali, 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 elencati di seguito:
Risposta = miglioramento sulla scala ADAS-Cog di almeno 4 punti
Nessun peggioramento sulla scala Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input
Nessun peggioramento sulla scala Activities of Daily Living Subscale of the 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 ha prodotto un aumento statisticamente significativo e dose-dipendente della percentuale di pazienti che sono stati giudicati con risposta al trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

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 a quella 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 per circa il 95% legato alle proteine plasmatiche. 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 ^{14}C, circa il 28% del farmaco non veniva 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 immodificato 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 ^{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 donepezil immodificato) e il 14,5% nelle feci, questo fatto suggerisce che la biotrasformazione e l'escrezione urinaria siano le principali vie di eliminazione. Non vi sono evidenze che suggeriscano che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti rientrino nel circolo enteroepatico.

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

Il sesso, l'etnia e 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 affetti da demenza di Alzheimer o demenza vascolare. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie in questi pazienti corrispondono strettamente a quelle rilevate nei volontari sani giovani.

I pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata presentavano concentrazioni di donepezil allo stato stazionario; AUC media del 48% e C_{max} media del 39% (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli ampi studi condotti sugli animali da esperimento hanno dimostrato che questo composto 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 di batteri e di mammiferi. Alcuni effetti clastogenici

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

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 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 dose massima impiegata nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Rivestimento compressa:
Alcol polivinilico
Macrogol 3350
Talco
Titanio biossido (E171)
Ossido di ferro giallo E172 (solo nelle compresse da 10 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio
Contenitore delle compresse (in polietilene) con tappo a scatto (in polietilene)

Confezioni:
Blister: 7, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 84, 98, 100 o 120 compresse rivestite con film.
Contenitore delle compresse: 28, 30, 100 e 250 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf - Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

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

040783019 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Al
040783021 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Al
040783033 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Al
040783045 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Al
040783058 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50x1 Compresse In Blister Pvc/Al
040783060 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Al
040783072 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Al
040783084 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Al
040783096 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Al
040783108 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 120 Compresse In Blister Pvc/Al
040783110 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Al
040783122 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Contenitore Pe
040783134 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Contenitore Pe
040783146 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Contenitore Pe
040783159 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Contenitore Pe
040783161 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Al
040783173 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pvc/Al
040783185 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Al
040783197 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Al
040783209 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50x1 Compresse In Blister Pvc/Al
040783211 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pvc/Al
040783223 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Al
040783235 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 84 Compresse In Blister Pvc/Al
040783247 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 98 Compresse In Blister Pvc/Al
040783250 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 120 Compresse In Blister Pvc/Al
040783262 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister Pvc/Al
040783274 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Contenitore Pe
040783286 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Contenitore Pe
040783298 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Contenitore Pe
040783300 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 250 Compresse In Contenitore Pe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20/12/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021

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).