

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Blixie 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di donepezil cloridrato corrispondente a 4,56 mg di donepezil.

Eccipienti con effetti noti:

91,25 mg di lattosio per compressa rivestita con film.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Blixie 5 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore bianco, rotonde e biconvesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse di Blixie sono indicate per il trattamento sintomatico della demenza da Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti/Anziani

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

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza da Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in conformità alle linee guida accettate (ad es. DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil deve essere iniziata solo se è disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco. La terapia di mantenimento può proseguire fino a quando esiste un beneficio terapeutico per il paziente. Pertanto il beneficio clinico di donepezil deve essere regolarmente rivalutato. Quando l'effetto terapeutico non è più evidente deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento. La risposta individuale al trattamento con donepezil non può essere prevista.

Quando il trattamento viene sospeso, si osserva una graduale riduzione degli effetti benefici di Blixie.

Compromissione renale ed epatica

Un analogo schema posologico può essere applicato ai pazienti con compromissione renale, poiché la clearance di donepezil cloridrato non viene modificata da questa condizione.

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

Popolazione pediatrica

La somministrazione di Blixie non è raccomandata nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Blixie è controindicato nei pazienti con 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 d'impiego

L'uso di Blixie nei pazienti affetti da grave demenza di Alzheimer, da altre forme di demenza o di compromissione della memoria (p.es. deterioramento della funzione cognitiva correlato all'età) non è stato valutato.

Anestesia: Blixie, quale inibitore della colinesterasi, può determinare un aumento del rilassamento muscolare, simile a quello determinato nei pazienti durante l'anestesia con succinilcolina.

Disturbi cardiovascolari: a causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (p.es. bradicardia). L'effetto di questo meccanismo può essere particolarmente rilevante nei pazienti con "malattia del nodo del seno" o con altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare, come blocco atrioventricolare o senoatriale.

Sono stati segnalati casi di sincope e convulsioni. Quando questi pazienti vengono esaminati deve essere presa in considerazione l'eventualità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate.

Disturbi gastrointestinali: i pazienti che sono maggiormente a rischio per lo sviluppo di ulcera, per esempio quelli con una storia pregressa di ulcera o quelli in terapia concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. Tuttavia, gli studi clinici condotti con donepezil non hanno evidenziato, rispetto al placebo, un aumento di incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

Disturbi genitourinari: sebbene non sia stato osservato nel corso degli studi clinici condotti con donepezil, i farmaci colinomimetici possono causare ostruzione del flusso urinario.

Disturbi neurologici: convulsioni: si ritiene che i farmaci colinomimetici possano causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono anche essere una manifestazione del morbo di Alzheimer.

I farmaci colinomimetici possono peggiorare o causare sintomi extrapiramidali.

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

La somministrazione concomitante di Blixie con altri inibitori della colinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico, deve essere evitata.

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

Questo 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.

Mortalità negli studi clinici sulla Demenza Vascolare

Sono stati effettuati tre studi clinici della durata di 6 mesi in soggetti che rientravano nei criteri NINDS-AIREN per una probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stabiliti per identificare i pazienti la cui demenza sembra essere dovuta solo a cause vascolari e per escludere pazienti con morbo di Alzheimer. Nel primo studio, il tasso di mortalità è stato di 2/198 (1,0%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) nel gruppo placebo. Nel secondo studio, il tasso di mortalità è stato 4/208 (1,9%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) nel placebo. Nel terzo studio il tasso di mortalità è stato di 11/648 (1,7%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel placebo. Combinando i risultati dei tre studi VaD, il tasso di mortalità nel gruppo donepezil cloridrato (1,7%) è stato numericamente più alto rispetto al placebo (1,1%). Tuttavia questa differenza non è statisticamente significativa. La maggior parte dei decessi nei pazienti trattati sia con donepezil cloridrato che con placebo sembrano risultare da diverse cause vascolari, prevedibili nella popolazione anziana con malattia vascolare. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari fatali e non fatali, non ha mostrato differenza nella frequenza di comparsa di questi eventi tra il gruppo trattato con donepezil cloridrato e quello trattato con placebo. Negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n=4146) e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati combinati con altri studi sulla demenza, inclusi quelli sulla demenza vascolare (totale n=6888), il tasso di mortalità nel gruppo placebo è risultato numericamente superiore a quello del gruppo donepezil cloridrato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Donepezil cloridrato e/o qualunque dei suoi metaboliti non inibiscono il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina nell'uomo. Il metabolismo di donepezil cloridrato non viene modificato dalla somministrazione concomitante di digossina o cimetidina. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'isoenzima 3A4 del citocromo P450, ed in minore misura il 2D6, sono coinvolti nel metabolismo di donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti *in vitro* hanno evidenziato che il ketoconazolo e la chinidina, rispettivamente inibitori del CYP3A4 e del 2D6, inibiscono il metabolismo di donepezil. Pertanto, questi ed altri inibitori del CYP3A4, come l'itraconazolo e l'eritromicina, e gli inibitori del CYP2D6, come la fluoxetina, possono inibire il metabolismo di donepezil. In uno studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo ha determinato un aumento delle concentrazioni medie di donepezil di circa il 30%. Gli induttori enzimatici come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcol possono ridurre i livelli di donepezil. Poiché non si conosce l'entità di un effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni farmacologiche deve essere effettuata con cautela. Donepezil cloridrato può interferire con i farmaci dotati di attività anticolinergica. È inoltre possibile un'attività sinergica con il trattamento concomitante a base di farmaci come la succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari o colinomimetici o con i beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni ma hanno evidenziato una tossicità peri e post natale (vedere paragrafo 5.3 dati di sicurezza preclinici). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Blixie non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

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

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

Donepezil altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La demenza può compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Inoltre, donepezil può causare affaticabilità, leggere vertigini e crampi muscolari, soprattutto nella fase iniziale del trattamento o quando si aumenta la posologia. Il medico curante deve valutare costantemente la capacità dei pazienti in trattamento con donepezil di continuare a guidare o usare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse segnalate in più di un singolo caso sono elencate di seguito, divise secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune: (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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** Agitazione** Comportamento aggressivo** Sogni anomali e incubi**			
Patologie del sistema nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Crisi convulsive*	Sintomi extrapiramidali	
Patologie cardiache			Bradycardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Disturbi addominali	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie epatobiliari				Disfunzione epatica, inclusa epatite***	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari			Rabdomiolisi****
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore			
Esami diagnostici			Incrementi minimi nelle concentrazioni sieriche della creatinichinasi muscolare		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni di procedura		Incidenti			

* In caso di sincope o crisi convulsive, deve essere presa in considerazione la possibilità di insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).

** Casi di allucinazioni, sogni anomali, incubi, agitazione e comportamento aggressivo si sono risolti con la riduzione della dose o con la sospensione del trattamento.

*** In caso di disfunzione epatica ad eziologia sconosciuta, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con Blixie.

**** 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.

4.9 Sovradosaggio

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di donepezil cloridrato somministrato a topi e ratti è stata calcolata una dose letale media di farmaco pari a 45 mg/kg e 32 mg/kg rispettivamente; tale dose corrisponde a circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, pari 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, andatura instabile, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazione muscolare ed abbassamento della temperatura corporea.

Il sovradosaggio con gli inibitori della colinesterasi può causare crisi colinergiche caratterizzate da nausea grave, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. Esiste la possibilità di un aumento della debolezza muscolare che, 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 quali antidoto in caso di sovradosaggio di Blixie. 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile della acetilcolinesterasi, la colinesterasi maggiormente presente nel cervello. Donepezil cloridrato inibisce questo enzima con una potenza *in vitro* pari a 1000 volte quella della butirrilcolinesterasi, 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 giornaliere di donepezil 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. È stato osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti in seguito all'impiego di donepezil cloridrato è correlata alle variazioni registrate dalla scala ADAS-cog, una scala 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 Blixie possa avere qualche effetto sull'evoluzione della malattia.

L'efficacia del trattamento con donepezil 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 hobbies e della cura personale).

I pazienti che sono rientrati nei criteri qui di seguito elencati sono stati considerati rispondenti al trattamento

Risposta = Miglioramento alla *ADAS-Cog* di almeno 4 punti

Nessun deterioramento alla *CIBIC* +

Nessun deterioramento alla *Activities of Daily Living Subscale* della *Clinical Dementia Rating Scale*

	% di Risposta	
	Popolazione "Intent to treat"	Popolazione valutabile
	n=365	n=352
Gruppo Placebo	10%	10%
Gruppo Donepezil 5 mg	18%*	18%*
Gruppo Donepezil 10 mg	21%*	22%**

*p<0.05

**p<0.01

Blixie 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. Lo stato stazionario viene raggiunto approssimativamente entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le

concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacodinamica 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 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 ¹⁴C, circa il 28% del farmaco non viene eliminato. Questo dato suggerisce che il 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 ¹⁴C, 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 del donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetil donepezil (7%) e il coniugato glucuronide del 5-O-desmetil donepezil (3%). Approssimativamente il 57% della radioattività totale somministrata è stato eliminato nelle urine (il 17% sotto forma di farmaco immodificato) 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 il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti rientrano in circolo a livello enteroepatico.

Le concentrazioni plasmatiche di donepezil 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 con Alzheimer o in pazienti con demenza vascolare. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie in questi pazienti corrispondono strettamente a quelle rilevate nei volontari giovani sani.

Nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve-moderato è stato osservato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di donepezil allo stato stazionario; l'AUC media aumenta del 48%, mentre la C_{max} media aumenta del 39% (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli ampi studi condotti sugli animali da esperimento hanno dimostrato che il donepezil cloridrato causa un numero esiguo di effetti diversi da quelli che rientrano negli effetti farmacologici propri del farmaco, coerenti con la sua azione di stimolatore colinergico (vedere paragrafo 4.9). Il 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 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 (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato
Amido di mais

Rivestimento della compressa

Talco
Macrogol 400
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Blixie sono disponibili in confezioni contenenti 28 compresse rivestite con film in blister trasparenti in PVC+PVdC/Alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.r.l.
Via Galileo Galilei, 40
20092 Cinisello Balsamo (MI)
Italia

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

AIC n. 043017019 - "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17/03/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Blixie 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di donepezil cloridrato corrispondente a 9,12 mg di donepezil libero base.

Eccipienti con effetti noti:

182,50 mg di lattosio per compressa rivestita con film.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Blixie 10 mg compresse rivestite con film sono compresse di colore giallo, rotonde e biconvesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse di Blixie sono indicate per il trattamento sintomatico della demenza da Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti/Anziani

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

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza da Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in conformità alle linee guida accettate (ad es. DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil deve essere iniziata solo se è disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco. La terapia di mantenimento può proseguire fino a quando esiste un beneficio terapeutico per il paziente. Pertanto il beneficio clinico di donepezil deve essere regolarmente rivalutato. Quando l'effetto terapeutico non è più evidente deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento. La risposta individuale al trattamento con donepezil non può essere prevista.

Quando il trattamento viene sospeso, si osserva una graduale riduzione degli effetti benefici di Blixie.

Compromissione renale ed epatica

Un analogo schema posologico può essere applicato ai pazienti con compromissione renale, poiché la clearance di donepezil cloridrato non viene modificata da questa condizione.

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

Popolazione pediatrica

La somministrazione di Blixie non è raccomandata nei bambini.

4.3 Controindicazioni

- Blixie è controindicato nei pazienti con 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 d'impiego

L'uso di Blixie nei pazienti affetti da grave demenza di Alzheimer, da altre forme di demenza o di compromissione della memoria (p.es. deterioramento della funzione cognitiva correlato all'età) non è stato valutato.

Anestesia: Blixie, quale inibitore della colinesterasi, può determinare un aumento del rilassamento muscolare, simile a quello determinato nei pazienti durante l'anestesia con succinilcolina.

Disturbi cardiovascolari: a causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (p.es. bradicardia). L'effetto di questo meccanismo può essere particolarmente rilevante nei pazienti con "malattia del nodo del seno" o con altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare, come blocco atrioventricolare o senoatriale.

Sono stati segnalati casi di sincope e convulsioni. Quando questi pazienti vengono esaminati deve essere presa in considerazione l'eventualità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate.

Disturbi gastrointestinali: i pazienti che sono maggiormente a rischio per lo sviluppo di ulcera, per esempio quelli con una storia pregressa di ulcera o quelli in terapia concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. Tuttavia, gli studi clinici condotti con donepezil non hanno evidenziato, rispetto al placebo, un aumento di incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

Disturbi genitourinari: sebbene non sia stato osservato nel corso degli studi clinici condotti con donepezil, i farmaci colinomimetici possono causare ostruzione del flusso urinario.

Disturbi neurologici: convulsioni: si ritiene che i farmaci colinomimetici possano causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono anche essere una manifestazione del morbo di Alzheimer.

I farmaci colinomimetici possono peggiorare o causare sintomi extrapiramidali.

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

La somministrazione concomitante di Blixie con altri inibitori della colinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico, deve essere evitata.

Compromissione epatica grave: non vi sono dati disponibili per pazienti con grave compromissione epatica. Questo 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.

Mortalità negli studi clinici sulla Demenza Vascolare

Sono stati effettuati tre studi clinici della durata di 6 mesi in soggetti che rientravano nei criteri NINDS-AIREN per una probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stabiliti per identificare i pazienti la cui demenza sembra essere dovuta solo a cause vascolari e per escludere pazienti con morbo di Alzheimer. Nel primo studio, il tasso di mortalità è stato di 2/198 (1,0%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) nel gruppo placebo. Nel secondo studio, il tasso di mortalità è stato 4/208 (1,9%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) nel placebo. Nel terzo studio il tasso di mortalità è stato di 11/648 (1,7%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel placebo. Combinando i risultati dei tre studi VaD, il tasso di mortalità nel gruppo donepezil cloridrato (1,7%) è stato numericamente più alto rispetto al placebo (1,1%). Tuttavia questa differenza non è statisticamente significativa. La maggior parte dei decessi nei pazienti trattati sia con donepezil cloridrato che con placebo sembrano risultare da diverse cause vascolari, prevedibili nella popolazione anziana con malattia vascolare. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari fatali e non fatali, non ha mostrato differenza nella frequenza di comparsa di questi eventi tra il gruppo trattato con donepezil cloridrato e quello trattato con placebo. Negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n=4146) e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati combinati con altri studi sulla demenza, inclusi quelli sulla demenza vascolare (totale n=6888), il tasso di mortalità nel gruppo placebo è risultato numericamente superiore a quello del gruppo donepezil cloridrato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Donepezil cloridrato e/o qualunque dei suoi metaboliti non inibiscono il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina nell'uomo. Il metabolismo di donepezil cloridrato non viene modificato dalla somministrazione concomitante di digossina o cimetidina. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'isoenzima 3A4 del citocromo P450, ed in minore misura il 2D6, sono coinvolti nel metabolismo di donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti *in vitro* hanno evidenziato che il ketoconazolo e la chinidina, rispettivamente inibitori del CYP3A4 e del 2D6, inibiscono il metabolismo di donepezil. Pertanto, questi ed altri inibitori del CYP3A4, come l'itraconazolo e l'eritromicina, e gli inibitori del CYP2D6, come la fluoxetina, possono inibire il metabolismo di donepezil. In uno studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo ha determinato un aumento delle concentrazioni medie di donepezil di circa il 30%. Gli induttori enzimatici come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcol possono ridurre i livelli di donepezil. Poiché non si conosce l'entità di un effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni farmacologiche deve essere effettuata con cautela. Donepezil cloridrato può interferire con i farmaci dotati di attività anticolinergica. È inoltre possibile un'attività sinergica con il trattamento concomitante a base di farmaci come la succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari o colinomimetici o con i beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni ma hanno evidenziato una tossicità peri e post natale (vedere paragrafo 5.3 dati di sicurezza preclinici). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo.

Blixie non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

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

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

Donepezil altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. La demenza può compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Inoltre, donepezil può causare affaticabilità, leggere vertigini e crampi muscolari, soprattutto nella fase iniziale del trattamento o quando si aumenta la posologia. Il medico curante deve valutare costantemente la capacità dei pazienti in trattamento con donepezil di continuare a guidare o usare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse segnalate in più di un singolo caso sono elencate di seguito, divise secondo la classificazione sistemica organica e la frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune: (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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** Agitazione** Comportamento aggressivo** Sogni anomali e incubi**			
Patologie del sistema nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Crisi convulsive*	Sintomi extrapiramidali	
Patologie cardiache			Bradicardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Disturbi addominali	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie epatobiliari				Disfunzione epatica, inclusa epatite***	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari			Rabdomiolisi****
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e	Cefalea	Affaticamento Dolore			

condizioni relative alla sede di somministrazione					
Esami diagnostici			Incrementi minimi nelle concentrazioni sieriche della creatinichinasi muscolare		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni di procedura		Incidenti			

* In caso di sincope o crisi convulsive, deve essere presa in considerazione la possibilità di insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).

** Casi di allucinazioni, sogni anomali, incubi, agitazione e comportamento aggressivo si sono risolti con la riduzione della dose o con la sospensione del trattamento.

*** In caso di disfunzione epatica ad eziologia sconosciuta, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con Blixie.

**** La comparsa di rhabdomiolisi 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.

4.9 Sovradosaggio

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di donepezil cloridrato somministrato a topi e ratti è stata calcolata una dose letale media di farmaco pari a 45 mg/kg e 32 mg/kg rispettivamente; tale dose corrisponde a circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, pari 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, andatura instabile, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazione muscolare ed abbassamento della temperatura corporea.

Il sovradosaggio con gli inibitori della colinesterasi può causare crisi colinergiche caratterizzate da nausea grave, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. Esiste la possibilità di un aumento della debolezza muscolare che, 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 quali antidoto in caso di sovradosaggio di Blixie. 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile della acetilcolinesterasi, la colinesterasi maggiormente presente nel cervello. Donepezil cloridrato inibisce questo enzima con una potenza *in vitro*

pari a 1000 volte quella della butirrilcolinesterasi, 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 giornaliere di donepezil 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. È stato osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti in seguito all'impiego di donepezil cloridrato è correlata alle variazioni registrate dalla scala ADAS-cog, una scala 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 Blixie possa avere qualche effetto sull'evoluzione della malattia.

L'efficacia del trattamento con donepezil 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).

I pazienti che sono rientrati nei criteri qui di seguito elencati sono stati considerati rispondenti al trattamento

Risposta = Miglioramento alla *ADAS-Cog* di almeno 4 punti

Nessun deterioramento alla *CIBIC* +

Nessun deterioramento alla *Activities of Daily Living Subscale* della *Clinical Dementia Rating Scale*

	% di Risposta	
	Popolazione "Intent to treat"	Popolazione valutabile
	n=365	n=352
Gruppo Placebo	10%	10%
Gruppo Donepezil 5 mg	18%*	18%*
Gruppo Donepezil 10 mg	21%*	22%**

*p<0.05

**p<0.01

Blixie 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. Lo stato stazionario viene raggiunto approssimativamente entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacodinamica 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 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 ¹⁴C, circa il 28% del farmaco non viene eliminato. Questo dato suggerisce che il 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 ¹⁴C, 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 del donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetil donepezil (7%) e il coniugato glucuronide del 5-O-desmetil donepezil (3%). Approssimativamente il 57% della radioattività totale somministrata è stato eliminato nelle urine (il 17% sotto forma di farmaco immodificato) 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 il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti rientrano in circolo a livello enteroepatico.

Le concentrazioni plasmatiche di donepezil 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 con Alzheimer o in pazienti con demenza vascolare. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie in questi pazienti corrispondono strettamente a quelle rilevate nei volontari giovani sani.

Nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve-moderato è stato osservato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di donepezil allo stato stazionario; l'AUC media aumenta del 48%, mentre la C_{max} media aumenta del 39% (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli ampi studi condotti sugli animali da esperimento hanno dimostrato che il donepezil cloridrato causa un numero esiguo di effetti diversi da quelli che rientrano negli effetti farmacologici propri del farmaco, coerenti con la sua azione di stimolatore colinergico (vedere paragrafo 4.9). Il 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 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 (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato
Amido di mais

Rivestimento della compressa

Talco
Macrogol 400
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Blixie sono disponibili in confezioni contenenti 28 compresse rivestite con film in blister trasparenti in PVC+PVdC/Alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.r.l.
Via Galileo Galilei, 40
20092 Cinisello Balsamo (MI)
Italia

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

043017021 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17/03/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO