RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

<*5 mg*>: Eccipienti:
19 mg lattosio/compressa rivestita con film
0,2 mg lecitina di soia/compressa rivestita con film

<*10 mg*>: Eccipienti:
38 mg lattosio/compressa rivestita con film
0,4 mg lecitina di soia/compressa rivestita con film

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti/Anziani

Il trattamento deve iniziare alla dose di 5 mg/die (in mono-somministrazione giornaliera). La compressa rivestita con film deve essere assunta per via orale alla sera, appena prima di coricarsi. La dose di 5 mg/die deve essere mantenuta per almeno un mese, allo scopo di poter valutare le prime risposte cliniche al trattamento e di consentire il raggiungimento delle concentrazioni allo stato stazionario di donepezil cloridrato. Dopo la valutazione clinica del trattamento di un mese alla dose di 5 mg/die, la dose può essere aumentata a 10 mg/die (in monosomministrazione giornaliera). La massima dose giornaliera raccomandata è di 10 mg. Dosi superiori a 10 mg/die non sono state studiate nel corso di studi clinici.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

solo se è disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco. La terapia di mantenimento può proseguire fino a quando esiste un beneficio terapeutico per il paziente; pertanto il beneficio clinico di donepezil deve essere rivalutato periodicamente. Quando l'effetto terapeutico non è più evidente deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento. La risposta individuale al trattamento con donepezil non può essere prevista.

Quando la somministrazione del farmaco viene sospesa, si osserva una graduale riduzione degli effetti benefici di donepezil.

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

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

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

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati della piperidina, alla soia, alle arachidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

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

Disturbi cardiovascolari
A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (per esempio bradicardia). L'effetto potenziale di questo meccanismo può essere particolarmente rilevante nei pazienti con "malattia del seno malato" o altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare, come il blocco seno-atriale o atrio-ventricolare. Sono stati segnalati casi di sincope e convulsioni. Quando questi pazienti vengono esaminati deve essere presa in considerazione l'eventualità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

Disturbi polmonari
A causa della loro azione colinomimetica, gli inibitori della colinesterasi devono essere prescritti con cautela ai pazienti con anamnesi di asma o di malattia ostruttiva polmonare.

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

Compromissione epatica grave
Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione epatica grave.

Mortalità negli studi clinici sulla demenza vascolare
Sono stati effettuati tre studi clinici della durata di 6 mesi in soggetti che rientravano nei criteri NINDS-AIREN per una probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stabiliti per identificare i pazienti la cui demenza sembra essere dovuta solo a cause vascolari e per escludere pazienti con malattia di Alzheimer. Nel primo studio il tasso di mortalità è stato pari a 2/198 (1,0%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) nel gruppo placebo. Nel secondo studio il tasso di mortalità è stato pari a 4/208 (1,9%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) nel gruppo placebo. Nel terzo studio il tasso di mortalità è stato pari a 11/648 (1,7%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel gruppo placebo. Nei tre studi VaD combinati, il tasso di mortalità nel gruppo donepezil cloridrato (1,7%) è stato numericamente più alto rispetto al gruppo placebo (1,1%), tuttavia questa differenza non è statisticamente significativa. La maggior parte dei decessi nei pazienti trattati o con donepezil cloridrato o con placebo sembrano dovuti a diverse cause vascolari, prevedibili nella popolazione anziana con malattia vascolare di base. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari non fatali e fatali non ha mostrato alcuna differenza tra il gruppo donepezil cloridrato e il gruppo placebo.

Negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n=4146) e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati combinati con altri studi sulla demenza, inclusi quelli sulla demenza vascolare (totale n=6888), il tasso di mortalità nei gruppi placebo è risultato numericamente superiore a quello dei gruppi donepezil cloridrato.

Lattosio e glucosio
Donepezil Hexal contiene lattosio e amido di mais (una fonte di glucosio). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Nell'uomo né donepezil cloridrato né i suoi metaboliti inibiscono il metabolismo di teofillina,

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso di donepezil in gravidanza. Studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni, ma hanno evidenziato una tossicità peri e postnatale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Donepezil Hexal non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Allattamento

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Le frequenze vengono definite come segue:
molto comune (≥1/10),
comune (da ≥1/100 a <1/10),
non comune (da ≥1/1000 a <1/100)
rara (da ≥1/10.000 a <1/1000)
molto rara (<1/10.000),
non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classe organico-sistemica	Molto comune	Comune	Non comune	Rara

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Infezioni e infestazioni		Raffreddore comune		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia		
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni* Agitazione** Comportamento aggressivo**		
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, compresa epatite***
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito		
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e dell'osso		Crampi muscolari		
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore		
Esami diagnostici			Minimo incremento nella concentrazione sierica della creatinchinasi muscolare	
Traumi, avvelenamenti		Incidenti		

* In caso di sincope o convulsioni, deve essere presa in considerazione la possibilità di insorgenza

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).
** I 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 causa sconosciuta, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con donepezil.

4.9 Sovradosaggio

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di donepezil cloridrato a topi e ratti è stata stimata una dose letale mediana rispettivamente pari a 45 mg/kg e 32 mg/kg; tale dose corrisponde a circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, pari a 10 mg/die.

Sintomi

Nel corso di studi clinici condotti sugli animali sono stati osservati i segni di una stimolazione colinergica dose-correlata, tra i quali riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, deambulazione claudicante, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazione muscolare e abbassamento della temperatura corporea.
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 portare al decesso del paziente.

Trattamento

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antidemenza, anticolinesterasici.
Codice ATC: N06DA02.

Il donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile della acetilcolinesterasi, la colinesterasi maggiormente presente nel cervello. Nell'inibire questo enzima *in vitro*, il donepezil cloridrato è oltre 1000 volte più potente della butirilcolinesterasi, un enzima principalmente presente al di fuori del sistema nervoso centrale.

Nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer che hanno preso parte agli studi clinici, la somministrazione di dosi singole giornaliere di donepezil cloridrato da 5 mg o 10 mg ha determinato un'inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi allo stato stazionario (misurata nelle membrane degli eritrociti) rispettivamente pari al 63,6% e al 77,3%, quando rilevate dopo la somministrazione del farmaco. È stato osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti in seguito all'impiego di donepezil cloridrato è correlata alle variazioni registrate

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dalla scala ADAS-Cog, una scala di sensibilità adottata per valutare specifici aspetti della funzione cognitiva. La capacità di donepezil cloridrato di alterare il decorso della patologia neurologica di base non è stata studiata. Pertanto, non è possibile affermare che donepezil possa in alcun modo modificare l'evoluzione della malattia.
L'efficacia del trattamento della demenza di Alzheimer con donepezil è stata valutata in quattro studi clinici controllati da placebo, di cui due della durata di 6 mesi e due della durata di 1 anno. Negli studi clinici della durata di 6 mesi, alla conclusione del trattamento con donepezil è stata effettuata un'analisi basata su una combinazione di tre criteri di efficacia: ADAS-Cog (scala per la misurazione delle performance cognitive), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (scala per la misurazione delle funzioni globali) e Activities of Daily Living Subscale, una scala secondaria della Clinical Dementia Rating Scale (scala per la misurazione dei rapporti interpersonali e sociali, delle attività domestiche, degli hobby e della cura personale). Sono stati definiti responder al trattamento i pazienti che rientravano nei criteri di seguito elencati:

Risposta = Miglioramento alla ADAS-Cog di almeno 4 punti
Nessun deterioramento alla CIBIC
Nessun deterioramento alla Activities of Daily Living Subscale della Clinical Dementia Rating Scale

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

* $p<0,05$
** $p<0,01$
Il donepezil ha prodotto un aumento dose-dipendente statisticamente significativo della percentuale di pazienti che sono stati giudicati responder al trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti circa 3-4 ore dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche e l'area sotto la curva aumentano proporzionalmente alla dose. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore, pertanto la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere consente un raggiungimento graduale dello stato stazionario. Entro tre settimane dall'inizio della terapia viene raggiunta una concentrazione quasi analoga alla concentrazione allo stato stazionario. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacologica a esse correlata presentano una variazione minima nell'arco della giornata. L'assunzione di cibo non altera l'assorbimento di donepezil cloridrato.

Distribuzione
Il donepezil cloridrato si lega alle proteine plasmatiche per il 95%. Non si conosce l'entità del legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetildonepezil. La distribuzione di donepezil cloridrato nei diversi tessuti corporei non è stata studiata in modo definitivo. Tuttavia, nel corso di uno studio sulla distribuzione nella massa corporea condotto su volontari sani

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

maschi, è stato osservato che 240 ore dopo la somministrazione di una singola dose da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ^{14}C, circa il 28% del farmaco radiomarcato non era stato eliminato. Questo dato suggerisce che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per oltre 10 giorni.

Metabolismo/escrezione
Il donepezil cloridrato viene sia escreto immodificato nelle urine sia metabolizzato dal sistema citocromo P450 in diversi metaboliti, dei quali non tutti sono stati identificati. In seguito alla somministrazione di una singola dose da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ^{14}C, la radioattività plasmatica, espressa quale percentuale della dose somministrata, era principalmente presente sotto forma di donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-desmetil donepezil (11% - l'unico metabolita che presenta un'attività simile a quella di donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetil donepezil (7%) e il coniugato glucuronide del 5-O-desmetil donepezil (3%). Circa il 57% della radioattività totale somministrata è stato eliminato nelle urine (il 17% sotto forma di farmaco immodificato) e il 14,5% nelle feci; questo fatto suggerisce che la biotrasformazione e l'escrezione urinaria sono le principali vie di eliminazione. Non vi sono prove che suggeriscano un ricircolo enteroepatico di donepezil cloridrato e/o dei suoi metaboliti. Le concentrazioni plasmatiche di donepezil diminuiscono con un'emivita di circa 70 ore. Sesso, razza e tabagismo non hanno influenze clinicamente significative sulle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La farmacocinetica di donepezil non è stata espressamente studiata nei soggetti anziani sani, nei pazienti con malattia di Alzheimer o in quelli con demenza vascolare. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie in questi pazienti corrispondono strettamente a quelle rilevate nei giovani volontari sani. Nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato è stato osservato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di donepezil allo 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
Ampi studi condotti su animali da esperimento hanno dimostrato che donepezil cloridrato causa un numero esiguo di effetti diversi da quelli che rientrano negli effetti farmacologici propri del farmaco, coerenti con la sua azione di stimolatore colinergico (vedere paragrafo 4.9). Donepezil non ha prodotto effetti mutageni nei test di mutazione condotti sulle cellule dei batteri e dei mammiferi. Alcuni effetti clastogenici sono stati osservati *in vitro* a concentrazioni chiaramente tossiche per le cellule e 3000 volte superiori alle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Non sono stati osservati effetti clastogenici o altri effetti genotossici nel modello *in vivo* del micronucleo del topo. Gli studi di carcinogenesi a lungo termine, condotti su ratti e topi, non hanno evidenziato alcun potenziale oncogeno.
Il donepezil cloridrato non ha avuto effetti negativi sulla fertilità dei ratti e non sono stati rilevati effetti teratogeni nei ratti o conigli, ma ha avuto un lieve effetto sul numero dei nati morti e sulla sopravvivenza dei neonati prematuri quando è stato somministrato a ratte gravide a dosi 50 volte superiori alla massima dose impiegata nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Magnesio stearato

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
24 mesi.

6 mesi dopo prima apertura del flacone in HDPE

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

"5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146016/M
"5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146028/M
"5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146030/M
"5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146042/M

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

“5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146055/M
“5 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146067/M
“5 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146079/M
“5 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146081/M
“5 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146093/M
“5 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146105/M
“5 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146117/M
“5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146129/M
“5 mg compresse rivestite con film” 100X1 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146131/M
“5 mg compresse rivestite con film” 120 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146143/M
“5 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 039146156/M
“10 mg compresse rivestite con film” 7 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146168/M
“10 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146170/M
“10 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146182/M
“10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146194/M
“10 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146206/M
“10 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146218/M
“10 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146220/M
“10 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146232/M
“10 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146244/M
“10 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146257/M
“10 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146269/M
“10 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146271/M
“10 mg compresse rivestite con film” 100X1 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146283/M
“10 mg compresse rivestite con film” 120 compresse in blister PVC/AL AIC n. 039146295/M
“10 mg compresse rivestite con film” 100 compresse in flacone HDPE AIC n. 039146307/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

08/02/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/02/2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).