

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di donepezil cloridrato (come monoidrato).  
Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di donepezil cloridrato (come monoidrato).

Eccipiente(i) con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 57 mg di lattosio (come monoidrato).  
Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 114 mg di lattosio (come monoidrato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Donepezil Teva 5 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film di colore bianco-biancastro, di forma rotonda, biconvesse con impresso "DN 5" su di un lato.

Donepezil Teva 10 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film di colore giallo, di forma rotonda, biconvesse con impresso "DN 10" su di un lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Donepezil Teva compresse rivestite con film è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### **Pazienti adulti/anziani:**

Il trattamento inizia con la dose di 5 mg in unica somministrazione giornaliera.

Donepezil Teva deve essere assunto per via orale alla sera, prima di coricarsi. La dose giornaliera di 5 mg deve essere mantenuta per almeno un mese per consentire la rilevazione delle prime risposte cliniche al trattamento e per permettere al donepezil cloridrato di raggiungere la concentrazione ematica di steady-state. A seguito di una valutazione clinica condotta dopo un mese di terapia con la dose di 5 mg al giorno, la dose di Donepezil Teva può essere aumentata a 10 mg sempre in unica somministrazione. La dose giornaliera massima raccomandata è di 10 mg. Dosi superiori ai 10 mg al giorno non sono state studiate nel corso di studi clinici.

Il trattamento deve essere iniziato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata seguendo le attuali linee guida (es. DSM IV, ICD 10). La terapia con il donepezil cloridrato può essere avviata 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 e, pertanto, il beneficio clinico di Donepezil Teva 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 Teva non può essere prevista.

Dopo l'interruzione della terapia si osserva una graduale riduzione degli effetti benefici di Donepezil Teva.

#### ***Compromissione renale ed epatica:***

I pazienti con danno renale possono essere trattati con lo stesso schema posologico, poiché la clearance di Donepezil Teva non è influenzata 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 sono disponibili dati in pazienti con grave compromissione epatica.

#### ***Popolazione pediatrica:***

L'uso di Donepezil Teva non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

### **4.3 Controindicazioni**

Donepezil cloridrato è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità al donepezil cloridrato, ai derivati piperidinici, o ad uno qualsiasi degli eccipienti usati nella formulazione elencati nel paragrafo 6.1.

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

Non è stato valutato l'uso di Donepezil Teva 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).

**Anestesia:** Donepezil Teva, come inibitore della colinesterasi, può determinare nei pazienti sotto anestesia un aumento del rilassamento muscolare simile a quello determinato dalla succinilcolina.

**Disturbi cardiovascolari:** Gli inibitori della colinesterasi, a causa della loro azione farmacologica, possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (es. bradicardia). Nei pazienti con malattia del nodo del seno o con altre anomalie della conduzione cardiaca sopraventricolare, come blocco atrio-ventricolare o seno-atriale, l'effetto potenziale di questo meccanismo può essere rilevante.

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 gastro-intestinali:** I pazienti ad alto rischio di ulcera, come ad es. quelli con storia di malattia ulcerosa o quelli in terapia concomitante con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. Tuttavia, studi clinici con Donepezil Teva non hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale rispetto al placebo.

**Disturbi genito-urinari:** I farmaci colinomimetici possono causare ostruzione del flusso vescicale; tuttavia, ciò non è stato osservato negli studi clinici con Donepezil Teva.

**Disturbi neurologici:** Convulsioni: si ritiene che le sostanze colinomimetiche possano causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono essere una manifestazione della malattia di Alzheimer.

I colinomimetici possono peggiorare o causare sintomi extrapiramidali.

### **Sindrome Neurolettica Maligna (NMS)**

La Sindrome Neurolettica Maligna (NMS) è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita ed è caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione della coscienza e livelli elevati di creatinfosfochinasi nel siero.

Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) ed insufficienza renale acuta;

La NMS è stata riscontrata molto raramente in associazione con donepezil, in particolare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali antipsicotici;

Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di una sindrome neurolettica maligna o presenta una febbre elevata inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche della NMS, il trattamento deve essere interrotto.

**Disturbi polmonari:** Gli inibitori della colinesterasi, a causa della loro azione colinomimetica, devono essere prescritti con attenzione ai pazienti con asma o con malattie ostruttive delle vie respiratorie.

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

**Compromissione epatica grave:** Non sono disponibili dati in 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 sei 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 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 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 di base. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari, fatali e non fatali, non ha dimostrato una differenza tra il gruppo donepezil cloridrato e placebo. Negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n= 4.146) e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati combinati con altri studi sulla demenza, inclusi quelli sulla demenza vascolare (numero totale: 6.888), 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 d'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 è influenzato dalla somministrazione contemporanea 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 Teva. 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 del donepezil cloridrato. 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 del donepezil cloridrato. In uno studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo ha determinato un aumento delle concentrazioni medie del donepezil cloridrato di circa il 30%.

Gli induttori enzimatici come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcol, possono ridurre i livelli di donepezil cloridrato. Poiché non si conosce l'entità di un effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni farmacologiche deve essere effettuata con cura.

Donepezil Teva può interferire con altre sostanze aventi attività anticolinergica; altresì può potenziare in modo sinergico l'attività colinergica se somministrato contemporaneamente ad altre molecole quali la succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari o colinomimetici o con beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

### **Popolazione pediatrica**

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza:**

Non sono disponibili dati sufficienti sull'uso del donepezil cloridrato 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 preclinici di sicurezza). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo.

Donepezil Teva non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

### **Allattamento:**

Donepezil Teva viene escreto nel latte di ratti femmina. Non è noto se il donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno umano e non ci sono studi clinici condotti sulle donne durante l'allattamento. Pertanto, le donne in trattamento con il donepezil cloridrato devono evitare l'allattamento al seno.

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

Donepezil Teva 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 cloridrato può causare affaticamento, capogiri e crampi muscolari, soprattutto nella fase iniziale del trattamento o quando si aumenta la dose. Il medico curante deve valutare costantemente la capacità dei pazienti in trattamento con Donepezil Teva di continuare a guidare o usare macchinari complessi.

## **4.8 Effetti indesiderati**

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

Le reazioni avverse segnalate in più di un singolo caso sono elencate di seguito, divise per classe di sistema d'organo e frequenza. Le reazioni avverse sono definite: molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ) e rare ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), molto rare ( $< 1/10.000$ ), non note (non possono essere definite sulla base ai dati disponibili).

Classe organo-sistemica	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto raro
Infezioni e infestazioni		Comune raffreddore			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni** Agitazione**			

		Comportamento aggressivo** Sogni anomali ed incubi**			
Patologie del Sistema Nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Convulsione*	Sintomi extrapiramidali	Sindrome neurolettica maligna NMS
Patologie cardiache			Bradicardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Dolori addominali	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie epatobiliari				Disfunzione epatica inclusa epatite***	
Patologie della cute e dei tessuti sottocutanei		Eruzione cutanea Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Crampi muscolari			rabdomiolisi****
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore			
Esami diagnostici			Incrementi minimi nelle concentrazioni sieriche della creatinina e della fosfatasi alcalina		
Ferite e intossicazioni		Incidenti			

\*Nei pazienti affetti da sincope e convulsioni, 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 Donepezil Teva.

\*\*\*\* 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

La DL<sub>50</sub> stimata del donepezil cloridrato dopo somministrazione orale di una dose singola nei topi e nei ratti è, rispettivamente, di 45 e 32 mg/kg; tale dose corrisponde a circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, uguale a 10 mg al giorno.

Negli animali sono stati osservati sintomi dose-dipendente da stimolazione colinergica quali diminuzione dell'attività motoria spontanea, posizione prona, instabilità dell'andatura, lacrimazione, convulsioni di tipo clonico, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazioni muscolari ed abbassamento della temperatura corporea.

Il sovradosaggio con inibitori della colinesterasi può dare origine a crisi colinergiche caratterizzate da nausea grave, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. E' possibile che si instauri un aumento della debolezza muscolare che può causare morte se sono coinvolti i muscoli respiratori.

In caso di sovradosaggio devono essere utilizzate tutte le misure terapeutiche necessarie. Come antidoto in caso di sovradosaggio di Donepezil Teva possono essere utilizzati gli anticolinergici terziari, come l'atropina. Si raccomanda la somministrazione di atropina solfato titolata per via endovena alla dose necessaria per ottenere l'effetto desiderato: una dose iniziale da 1,0 a 2,0 mg E.V. con un aggiustamento delle dosi successive in base alla risposta clinica. Sono state riportate risposte atipiche della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca dopo somministrazione contemporanea di altri colinomimetici in associazione con anticolinergici quaternari come il glicopirrolato. Non è noto se il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possano essere rimossi con dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale, emofiltrazione).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Il donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi, la colinesterasi predominante nel cervello. Il donepezil cloridrato è, *in vitro*, un inibitore della colinesterasi cerebrale 1.000 volte più potente della butirrilcolinesterasi, un enzima presente principalmente al di fuori del sistema nervoso centrale.

#### ***Demenza di Alzheimer***

Nei pazienti con malattia di Alzheimer che hanno partecipato agli studi clinici, la somministrazione di singole dosi giornaliere di 5 o 10 mg di Donepezil Teva produce un'inibizione dell'attività acetilcolinesterasica (misurata a livello delle membrane eritrocitarie) allo steady-state del 63,6 % e del 77,3 % rispettivamente quando misurati nella fase post-dose.

E' stato dimostrato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi eritrocitaria indotta da Donepezil Teva è correlata alle variazioni registrate dalla scala ADAS-Cog, una scala sensibile utilizzata per valutare specifici aspetti della funzione cognitiva. La capacità del donepezil cloridrato di alterare il decorso della patologia neurologica di base non è stata studiata. Pertanto, non è possibile affermare che Donepezil Teva possa in alcun modo modificare l'evoluzione della malattia.

L'efficacia del trattamento con Donepezil Teva 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 Teva, è stata effettuata un'analisi basata sulla combinazione di 3 criteri di efficacia ADAS-Cog (scala per la misurazione della performance cognitiva), *Clinical 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 definiti pazienti che hanno risposto al trattamento.

Risposta =  
Miglioramento alla ADAS-Cog di almeno 4 punti  
Nessun deterioramento alla CIBIC +  
Nessun deterioramento alla *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 Teva 5 mg	18%*	18%*
Gruppo Donepezil Teva 10 mg	21%*	22%**

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

Donepezil Teva 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, quindi, la somministrazione di dosi ripetute porta ad un graduale raggiungimento dello steady-state. Lo stato stazionario approssimativo viene raggiunto entro tre settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo steady-state, la concentrazione plasmatica e l'attività farmacodinamica del donepezil cloridrato mostrano una variabilità minima nel corso della giornata.

L'assunzione di cibo non modifica l'assorbimento del donepezil cloridrato.

### *Distribuzione:*

Il donepezil cloridrato si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche. Non si conosce il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetildonepezil. Non esistono dati definitivi sulla distribuzione del donepezil cloridrato nei vari tessuti corporei. Tuttavia, in uno studio sulla distribuzione nella massa corporea condotto in volontari sani maschi, circa il 28% del marcato è ancora rilevabile nell'organismo dopo 240 ore dalla somministrazione di una singola dose di 5 mg di Donepezil Teva marcato con  $C_{14}$ . Ciò suggerisce che il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono persistere nell'organismo per più di 10 giorni.

### *Metabolismo ed Escrezione:*

Il donepezil cloridrato viene escreto sia per via urinaria che metabolizzato dal sistema microsomiale citocromo P-450 a metaboliti multipli che ancora non sono stati tutti identificati. La radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, dopo somministrazione di una singola dose di 5 mg di donepezil cloridrato marcato con  $C_{14}$ , è presente principalmente come donepezil cloridrato immodificato (30 %), come derivato 6-O-desmetildonepezil (11%, unico metabolita con attività simile a quella del donepezil cloridrato), come derivato donepezil-cis N-ossido (9 %), come derivato 5-O-desmetil-donepezil (7 %), come glucuronide del 5-O-desmetil-donepezil (3 %). Circa il 57% della radioattività totale somministrata viene ritrovata nelle urine (il 17% sotto forma di farmaco immodificato) ed il 14,5% nelle feci; ciò suggerisce che

l'escrezione urinaria e la biotrasformazione siano le vie primarie di eliminazione. Non ci sono evidenze di un ricircolo entero-epatico di donepezil cloridrato e dei suoi metaboliti.

La concentrazione plasmatica di donepezil cloridrato diminuisce con un'emivita di circa 70 ore.

Il sesso, la razza e il tabagismo non influenzano la concentrazione plasmatica del donepezil cloridrato. La farmacocinetica di donepezil cloridrato non è stata espressamente studiata nei soggetti anziani sani, nei pazienti Alzheimer o nei 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 cloridrato allo steady state; 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 sperimentali sugli animali hanno dimostrato che questo componente causa un numero esiguo di effetti diversi da quelli che rientrano negli effetti farmacologici, coerenti con la sua azione colinomimetica (vedere paragrafo 4.9).

Il donepezil cloridrato 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 3.000 volte maggiori delle concentrazioni plasmatiche steady-state. Non sono stati osservati effetti clastogenici o genotossici nel modello del micronucleo del topo *in vivo*. Gli studi di carcinogenesi a lungo termine, condotti sia su ratti che su topi, non hanno evidenziato potenziale oncogeno.

Il donepezil cloridrato nel ratto non ha dimostrato avere effetti sulla fertilità, nel ratto e nel coniglio non presenta attività teratogena, ma ha un lieve effetto sul numero dei nati morti e sulla sopravvivenza dei neonati prematuri quando 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

Amido di mais  
Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Sodio amido glicolato, tipo A  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa:

Opadry II OY-L-28900 bianca composta da:  
Lattosio monoidrato  
Ipromellosa 15cp  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 4000

Opadry II 31F32561 gialla composta da:

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa 15cp  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 4000



Ossido di ferro giallo (E172)

## **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**

OPA 25 µm /Al 45 µm /PVC 60 µm //Al blister

Confezioni: 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 o 120 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Teva Italia S.r.l.

Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano, Italia

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

041733015 - "5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733027 - "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733039 - "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733041 - "5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733054 - "5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733066 - "5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733078 - "5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733080 - "5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733092 - "5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733104 - "5 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733116 - "10 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733128 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733130 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733142 - "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733155 - "10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733167 - "10 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733179 - "10 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733181 - "10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733193 - "10 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
041733205 - "10 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2017

*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).*

Data della prima autorizzazione: GU n. 186 del 10/08/2012

Data del rinnovo più recente:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco