

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di DONEPEZIL EG 5 mg contiene 5 mg di donepezil cloridrato, equivalente a 4,56 mg di donepezil.

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa rivestita con film di DONEPEZIL EG 5 mg contiene 88,10 mg di lattosio anidro.

Ogni compressa rivestita con film di DONEPEZIL EG 10 mg contiene 10 mg di donepezil cloridrato, equivalente a 9,12 mg di donepezil.

Eccipiente con effetto noto: ogni compressa rivestita con film di DONEPEZIL EG 10 mg contiene 176,20 mg di lattosio anidro.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

DONEPEZIL EG 5 mg compresse  
Comprese rivestite con film biconvesse, rotonde di colore bianco.  
Diametro: 7,1 mm.

DONEPEZIL EG 10 mg compresse  
Comprese rivestite con film biconvesse, rotonde di colore giallo.  
Diametro: 9,1 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

DONEPEZIL EG è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Adulti/anziani:

Il trattamento deve iniziare al dosaggio di 5 mg/die (mono-somministrazione giornaliera). DONEPEZIL EG deve essere assunto per via orale alla sera, prima di coricarsi. Il dosaggio di 5 mg/die dovrà essere mantenuto per almeno un mese per poter valutare le prime risposte cliniche al trattamento e consentire il raggiungimento delle concentrazioni steady-state di donepezil cloridrato. Dopo la valutazione clinica del trattamento somministrato per un mese al dosaggio di 5 mg/die, la dose di donepezil cloridrato potrà essere portata a 10 mg/die (mono-somministrazione giornaliera). La massima dose giornaliera raccomandata è pari a 10 mg. Dosaggi superiori a 10 mg/die non sono stati ancora sperimentati nel corso di studi clinici.

Per DONEPEZIL EG 10 mg: per dosaggi non realizzabili/praticabili con questa formulazione sono disponibili altre formulazioni di questo prodotto medicinale.

Il trattamento deve essere iniziato 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 (ad es. DSM IV, ICD 10). La terapia con 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 cloridrato 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 cloridrato non può essere prevista.

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

#### Compromissione della funzione renale ed epatica:

Il medesimo schema posologico può essere applicato ai pazienti con compromissione della funzionalità renale, perché la clearance di donepezil cloridrato non viene modificata in questi pazienti.

A causa della maggiore esposizione nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato (vedere paragrafo 5.2), l'aumento del dosaggio deve avvenire in base alla tollerabilità individuale. Non sono disponibili dati sui pazienti con grave compromissione epatica.

#### Bambini e adolescenti:

L'uso di DONEPEZIL EG nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

### **4.3. Controindicazioni**

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

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

Non è stato valutato l'uso di DONEPEZIL EG 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:* il farmaco, quale 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 (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 seno atriale.

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 cloridrato non hanno evidenziato, rispetto al placebo, un aumento di incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

*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 cloridrato.

*Disturbi neurologici:* convulsioni: i farmaci colinomimetici possono causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono essere una manifestazione della Malattia di Alzheimer.

I farmaci colinomimetici possono peggiorare o causare sintomi extrapiramidali.

*Sindrome neurolettica maligna (SNM):* la SNM, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione della coscienza e livelli elevati di creatinofosfochinasi nel siero, è stata riscontrata molto raramente in associazione con donepezil, in particolare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali antipsicotici.

Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi della SNM o presenta una febbre elevata inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche della SNM, il trattamento deve essere interrotto.

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

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

*Grave compromissione della funzionalità epatica:* non sono disponibili dati sui 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 utili 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 gruppo 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 elevato 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 una differenza tra il gruppo donepezil cloridrato e il gruppo placebo.

Negli studi combinati sul morbo di Alzheimer (n=4146) e quando questi studi sul morbo 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 d'interazione

Il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti non inibiscono nell'uomo il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina. Il metabolismo di donepezil cloridrato non viene modificato dalla somministrazione concomitante di digossina o cimetidina. 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 cloridrato. 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 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 di donepezil cloridrato. 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 cloridrato. Poiché non si conosce l'entità di un effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni farmacologiche deve essere effettuata con cura. Il 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 adeguati sull'uso del donepezil cloridrato nelle donne in gravidanza.

Studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni, ma hanno evidenziato una tossicità peri e post natale (vedere paragrafo 5.3). Non si conoscono i potenziali rischi per gli esseri umani.

Il donepezil cloridrato non deve essere impiegato durante la gravidanza a meno che il suo utilizzo non sia espressamente necessario.

##### Allattamento al seno:

Il donepezil cloridrato viene escreto nel latte di ratti femmina. Non è noto se il 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 cloridrato devono evitare l'allattamento al seno.

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

DONEPEZIL EG esercita un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. La demenza può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Inoltre il donepezil cloridrato può causare affaticamento, 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 cloridrato di continuare a guidare veicoli o usare macchinari complessi.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comuni sono diarrea, crampi muscolari, affaticamento, nausea, vomito e insonnia. Gli effetti indesiderati segnalati in più di un singolo caso sono elencati di seguito, divisi per classe sistemica organica e frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi                              | Molto comune      | Comune  | Non comune  | Raro  | Molto raro                    |
|---|-------------------|---|---|---|-------------------------------|
| Infezioni e infestazioni  |                   | Comune raffreddore  |   |   |                               |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                       |                   | Anoressia   |   |   |                               |
| Disturbi psichiatrici   |                   | Allucinazioni**<br>Agitazione**<br>Comportamento aggressivo**<br>Sogni anomali e incubi** |   |   |                               |
| Patologie del sistema nervoso                                     |                   | Sincope*<br>Capogiri<br>Insonnia  | Convulsioni*  | Sintomi extrapiramidali                         | Sindrome neurolettica maligna |
| Patologie cardiache   |                   |   | Bradycardia   | Blocco seno atriale<br>Blocco atrioventricolare |                               |
| Patologie gastrointestinali                                       | Diarrea<br>Nausea | Vomito<br>Disturbi addominali   | Emorragia gastrointestinale<br>Ulcere gastriche e duodenali |   |                               |
| Patologie epatobiliari  |                   |   |   | Disfunzione epatica inclusa epatite***          |                               |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                   |                   | Rash<br>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<br>Dolore |  |  |  |
| Esami diagnostici  |         |                         | Incrementi minimi nelle concentrazioni sieriche della creatina chinasi muscolare |  |  |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura                  |         | Incidenti               |  |  |  |

\* Quando questi pazienti vengono esaminati per sincope o convulsioni deve essere presa in considerazione l'eventualità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate (vedere paragrafo 4.4).

\*\* Casi di allucinazioni, sogni anomali, incubi, agitazione e comportamento aggressivo si sono risolti riducendo il dosaggio o con la sospensione del trattamento.

\*\*\* Nei casi di inspiegabile disfunzione epatica si prenda in considerazione la sospensione di DONEPEZIL EG.

\*\*\*\* La comparsa di rhabdmiolisi 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**

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, uguale a 10 mg/die. Negli 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 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 portare al 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 DONEPEZIL EG. 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. 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 maggiormente presente nel cervello. Il 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 di donepezil cloridrato da 5 mg o 10 mg ha determinato un'inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi allo steady-state (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 donepezil cloridrato possa in alcun modo modificare l'evoluzione della malattia.

L'efficacia del trattamento con donepezil cloridrato 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 cloridrato, 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).

Sono stati definiti pazienti che hanno risposto al trattamento, tutti coloro che sono rientrati nei criteri qui 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

|   | % Risposta                             |                                 |
|---|--|---------------------------------|
|   | Popolazione "Intent to treat"<br>N=365 | Popolazione valutabile<br>N=352 |
| Gruppo placebo  | 10%                                    | 10%                             |
| Gruppo Donepezil cloridrato<br>5 mg compresse rivestite con film  | 18%*                                   | 18%*                            |
| Gruppo Donepezil cloridrato<br>10 mg compresse rivestite con film | 21%*                                   | 22%**                           |

\* p<0.05

\*\* p<0.01

Il donepezil cloridrato 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 steady-state. Una concentrazione quasi sovrapponibile alla concentrazione steady-state viene raggiunta entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo steady-state, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacologica ad esse correlata presentano una variazione minima nell'arco della giornata.

L'assunzione di cibo non altera l'assorbimento di donepezil cloridrato.

*Distribuzione:* il donepezil cloridrato è per il 95% legato alle proteine plasmatiche umane. 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 <sup>14</sup>C, circa il 28% del farmaco non viene 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 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 <sup>14</sup>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 che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti rientrano in circolo a livello enteroepatico.

Le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato diminuiscono con un'emivita di circa 70 ore. Il sesso, la razza e il tabagismo non determinano alterazioni clinicamente significative delle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La farmacocinetica di donepezil cloridrato non è stata espressamente studiata nei soggetti anziani sani o nei pazienti affetti da Alzheimer o da demenza vascolare. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie in questi pazienti corrispondono strettamente a quelle rilevate nei volontari giovani sani.

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata si è verificato un aumento delle concentrazioni steady-state del donepezil cloridrato; AUC media del 48% e C<sub>max</sub> media del 39% (vedere paragrafo 4.2).

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Gli ampi studi condotti sugli 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). 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 3000 volte maggiori delle concentrazioni plasmatiche steady-state. 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.

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 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 anidro

Amido di mais pregelatinizzato

Calcio fosfato dibasico diidrato

Talco

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa

Idrossipropilcellulosa

Talco  
Titanio diossido (E171)

Eccipiente supplementare in DONEPEZIL EG 10 mg: ferro ossido giallo (E 172).

## 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3. Periodo di validità

5 anni

## 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

## 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio

Confezioni contenenti 28, 56, 98 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

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

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

|   |                  |
|---|------------------|
| DONEPEZIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 28 cpr in blister PVC/AL  | AIC n. 040085019 |
| DONEPEZIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 56 cpr in blister PVC/AL  | AIC n. 040085021 |
| DONEPEZIL EG 5 mg compresse rivestite con film, 98 cpr in blister PVC/AL  | AIC n. 040085033 |
| DONEPEZIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 28 cpr in blister PVC/AL | AIC n. 040085045 |
| DONEPEZIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 56 cpr in blister PVC/AL | AIC n. 040085058 |
| DONEPEZIL EG 10 mg compresse rivestite con film, 98 cpr in blister PVC/AL | AIC n. 040085060 |

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

Data di prima autorizzazione: 20 Dicembre 2011

Data del rinnovo:

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO