

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Donepezil ratiopharm Italia 5 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile

Compresse di colore bianco, rotonde, biconvesse, con stampa "D" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pazienti adulti/anziani:

Il trattamento inizia con una dose di 5 mg/die (somministrazione singola giornaliera). Le compresse orodispersibili devono essere assunte per via orale alla sera, prima di coricarsi. La compressa deve essere posta sulla lingua fino alla sua dissoluzione prima di essere deglutita con o senza acqua, in base alla preferenza del paziente.

La dose di 5 mg/die deve essere mantenuta per almeno un mese per poter valutare le prime risposte cliniche al trattamento e consentire il raggiungimento delle concentrazioni allo stato stazionario di donepezil cloridrato. Dopo la valutazione clinica del trattamento alla dose di 5 mg/die per un mese, la dose può essere aumentata a 10 mg/die (somministrazione singola giornaliera). La massima dose giornaliera raccomandata è 10 mg. Dosi superiori a 10 mg/die non sono state sperimentate in 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 in conformità alle linee guida ufficiali (per es. DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil può essere iniziata solo se è disponibile una persona che possa assistere e controllare regolarmente il paziente durante l'assunzione del farmaco. La terapia di mantenimento può essere proseguita fino a quando sussista un beneficio terapeutico per il paziente. Pertanto, il beneficio clinico di donepezil deve essere rivalutato periodicamente. Qualora l'effetto terapeutico non sia più evidente, deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia. La risposta individuale al trattamento con donepezil non può essere prevista.

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

Compromissione della funzionalità renale ed epatica:

Nei pazienti con funzione renale compromessa può essere seguito il medesimo schema posologico, poichè la clearance di donepezil cloridrato non è influenzata da questa condizione.

In considerazione di un possibile aumento dell'esposizione al farmaco nei soggetti con compromissione della funzione epatica di grado lieve-moderato (vedere paragrafo 5.2), l'incremento della dose deve essere effettuato in base alla tollerabilità individuale. Non sono disponibili dati su pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

Bambini e adolescenti:

L'uso di donepezil non è raccomandato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Donepezil cloridrato è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al donepezil cloridrato, ai derivati della piperidina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di Donepezil nei soggetti affetti da grave demenza da Alzheimer, da altre forme di demenza o di compromissione della memoria (per es. declino delle funzioni cognitive correlato all'età) non è stato studiato.

Anestesia: Donepezil, essendo un inibitore della colinesterasi, può indurre nei pazienti in anestesia un aumento del rilassamento muscolare determinato dalla succinilcolina.

Disturbi cardiovascolari: A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono indurre effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (per 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 il blocco senoatriale o atrioventricolare.

Sono state riportate segnalazioni di sincope e convulsioni. Quando questi pazienti vengono esaminati, si deve prendere in considerazione l'eventualità di blocco cardiaco o pause sinusali prolungate.

Disturbi gastrointestinali: I pazienti maggiormente a rischio di sviluppare ulcere, ad esempio quelli con anamnesi di ulcera o in trattamento concomitante con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per la possibile insorgenza di sintomi. Tuttavia, gli studi clinici condotti con donepezil non hanno mostrato un aumento, rispetto al placebo, dell'incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

Disturbi genitourinari: I farmaci colinomimetici possono causare ostruzione del flusso urinario, sebbene tale evenienza non sia stata osservata durante gli studi clinici condotti con donepezil.

Disturbi neurologici: Convulsioni: Si ritiene che i farmaci colinomimetici possano causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono essere anche una manifestazione della malattia di Alzheimer.

I farmaci colinomimetici possono aggravare o indurre sintomi extrapiramidali.

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

La SNM 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 SNM 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 SNM, il trattamento deve essere interrotto;

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 pneumopatia ostruttiva.

La somministrazione concomitante di donepezil ed altri inibitori dell'acetilcolinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico deve essere evitata.

Grave insufficienza epatica: Non sono disponibili dati relativi a pazienti con grave insufficienza epatica.

Mortalità negli Studi Clinici sulla Demenza Vascolare:

Sono stati effettuati tre studi clinici della durata di 6 mesi in soggetti che soddisfacevano i criteri NINDS-AIREN per probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stati ideati per permettere l'identificazione dei pazienti la cui demenza sembra essere attribuibile unicamente a cause vascolari, ed escludono i pazienti con malattia di Alzheimer. Nel primo studio, i tassi di mortalità sono stati pari a 2/198 (1,0%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) nel gruppo trattato con placebo. Nel secondo studio, i tassi di mortalità sono stati pari a 4/208 (1,9%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) nel gruppo trattato con placebo. Nel terzo studio, i tassi di mortalità sono stati pari a 11/648 (1,7%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel gruppo trattato con placebo. I risultati combinati dei tre studi VaD, hanno evidenziato che il tasso di mortalità nel gruppo trattato con donepezil cloridrato (1,7%) è apparso numericamente più elevato rispetto al gruppo trattato con placebo (1,1%), tuttavia questa differenza non è risultata statisticamente significativa. La maggioranza dei decessi nei pazienti che assumevano sia donepezil cloridrato che placebo sembra essere dovuta a varie cause correlate a problemi vascolari, che appaiono prevedibili in questa popolazione anziana con malattia di base vascolare. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari seri non fatali e fatali non ha mostrato differenze nel tasso di insorgenza di tali eventi tra il gruppo trattato con donepezil cloridrato ed il gruppo trattato con placebo.

Negli studi combinati sul morbo di Alzheimer (n = 4146), e allorchè questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati a loro volta analizzati unitamente ad altri studi sulla demenza, compresi studi sulla demenza vascolare (totale n = 6888), il tasso di mortalità nei gruppi trattati con placebo è risultato numericamente superiore a quello rilevato nei gruppi trattati con donepezil cloridrato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti non inibiscono nell'uomo il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina. Il metabolismo di donepezil cloridrato non viene modificato dalla somministrazione concomitante di digossina o cimetidina.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'isoenzima 3A4, ed in misura minore il 2D6, del citocromo P450 sono coinvolti nel metabolismo di donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti *in vitro* hanno evidenziato che ketoconazolo e chinidina, inibitori rispettivamente del CYP3A4 e del 2D6, inibiscono il metabolismo del donepezil. Pertanto, questi ed altri inibitori del CYP3A4, come itraconazolo ed eritromicina, ed altri inibitori del CYP2D6, come fluoxetina, possono inibire il metabolismo del donepezil. In uno studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo ha aumentato di circa il 30% le concentrazioni medie di donepezil.

Gli induttori enzimatici come rifampicina, fenitoina, carbamazepina ed alcol, possono ridurre i livelli di donepezil. Poichè non è nota l'entità dell'effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni farmacologiche richiede cautela.

Donepezil cloridrato può interferire con altri medicinali dotati di attività anticolinergica. E' possibile inoltre un'attività sinergica con il trattamento concomitante a base di medicinali quali la succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari, agonisti colinergici o beta bloccanti che producono effetti sulla conduzione cardiaca.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di donepezil nelle donne in gravidanza.

Gli studi sull'animale non hanno mostrato effetti teratogeni, ma hanno evidenziato una tossicità peri e post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Il donepezil non deve essere utilizzato durante la gravidanza, se non strettamente necessario.

Allattamento

Il donepezil viene escreto nel latte delle femmine di ratto. Non è noto se donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno umano, e non sono disponibili studi sulle donne in fase di allattamento. Pertanto, le donne trattate con donepezil non devono allattare al seno.

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

Il donepezil ha un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

La demenza può compromettere la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Inoltre, donepezil può indurre affaticamento, capogiri e crampi muscolari, principalmente nelle fasi iniziali del trattamento o quando si aumenta la posologia. Il medico curante deve valutare costantemente la capacità dei pazienti trattati con donepezil di continuare a guidare veicoli o ad usare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

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

Gli effetti indesiderati riportati in più di un singolo caso isolato sono elencati nella tabella sottostante, divisi per classe sistemica-organica e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe sistemica-organica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni		Raffreddore comune			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni** Agitazione** Comportamento aggressivo **			
Patologie del sistema nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Convulsioni*	Sintomi extrapiramidali	Sindrome neurolettica maligna

<i>Patologie cardiache</i>			Bradycardia	Blocco senoatriale Blocco Atrioventricolare	
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea Nausea	Vomito Malessere addominale	Emorragie gastrointestinali Ulcere gastriche e duodenali		
<i>Patologie epatobiliari</i>				Disfunzione epatica, inclusa epatite ***	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Eruzione cutanea Prurito			
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Crampi muscolari			
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Incontinenza urinaria			
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Cefalea	Affaticamento Dolore			
<i>Esami diagnostici</i>			Aumento minimo della concentrazione sierica di creatinichinasi muscolare		
<i>Traumatismo, avvelenamenti procedure mediche e chirurgiche</i>		Incidente			

* Nell'analisi di pazienti che hanno sperimentato episodi di convulsione o sincope, deve essere presa in considerazione la possibilità di insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).

** I casi di allucinazioni, agitazione e comportamento aggressivo sono stati risolti riducendo la dose o interrompendo il trattamento.

*** Nei casi di disfunzione epatica ad eziologia sconosciuta, si deve considerare la sospensione del trattamento con donepezil.

4.9 Sovradosaggio

La dose letale media stimata di donepezil cloridrato dopo somministrazione di una singola dose orale nel topo e nel ratto è pari rispettivamente a 45 e 32 mg/kg, ovvero circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata per l'uomo pari a 10 mg al giorno. Negli animali sono stati osservati segni di stimolazione colinergica dose-correlata, tra i quali riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, deambulazione claudicante, lacrimazione, convulsioni cloniche, respirazione depressa, salivazione, miosi, fascicolazione ed abbassamento della temperatura corporea.

Il sovradosaggio con gli inibitori della colinesterasi può provocare crisi colinergiche caratterizzate da grave nausea, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. L'aumento della debolezza muscolare rappresenta una possibilità che, in caso di coinvolgimento dei muscoli respiratori, può causare il decesso del paziente.

Come per tutti i casi di sovradosaggio, si devono utilizzare misure generali di supporto. Gli anticolinergici terziari, come l'atropina, possono essere usati come antidoto per il sovradosaggio da donepezil. Si raccomanda la somministrazione per via endovenosa di atropina solfato alla dose necessaria per ottenere l'effetto desiderato: una dose iniziale di 1,0 – 2,0 mg per endovena con dosi successive basate sulla risposta clinica del paziente. La somministrazione concomitante di altri colinomimetici e di anticolinergici quaternari, come il glicopirrolato, può determinare delle risposte anomale relativamente ai parametri pressori e alla frequenza cardiaca. Non è noto se il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possano essere rimossi tramite dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale, o emofiltrazione).

5. PROPRIETA' 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 con presenza predominante nel cervello. Il donepezil cloridrato inibisce *in vitro* questo enzima con una potenza che supera di 1000 volte quella della butirilcolinesterasi, un enzima presente maggiormente al di fuori del sistema nervoso centrale.

Demenza di Alzheimer

Nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer che hanno partecipato agli studi clinici, la somministrazione di dosi singole pari a 5 mg o 10 mg di donepezil cloridrato ha indotto una inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi allo stato stazionario (misurata nelle membrane degli eritrociti) rispettivamente del 63,6% e del 77,3%, rilevata dopo la somministrazione del farmaco. Si è osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) nei globuli rossi da parte del donepezil cloridrato è correlata alle variazioni della scala ADAS-Cog, una scala sensibile che esamina aspetti specifici della funzione cognitiva. La possibilità che donepezil cloridrato alteri il decorso della patologia neurologica di base non è stata studiata. Pertanto, non è possibile concludere che il donepezil possa indurre effetti di alcun tipo sulla progressione della malattia.

L'efficacia del trattamento della malattia di Alzheimer con donepezil è stata valutata in quattro studi clinici controllati verso placebo, di cui 2 della durata di 6 mesi e 2 della durata di 1 anno.

Negli studi clinici a 6 mesi, al termine del trattamento con donepezil è stata effettuata un'analisi utilizzando una combinazione di tre criteri di efficacia: ADAS-Cog (per la misurazione della performance cognitiva), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (una 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 rientrano nei criteri di seguito elencati sono stati considerati rispondenti al trattamento.

Risposta = Miglioramento della ADAS-Cog di almeno 4 punti
 Nessun peggioramento della CIBIC +

Nessun peggioramento della Activities of Daily Living Subscale della Clinical Dementia Rating Scale

	% di risposta	
	Intero gruppo trattato (con l'intenzione di essere trattati) n = 365	Popolazione valutabile n = 352
Gruppo Placebo	10%	10%
Gruppo Donepezil 5 mg	18%*	18%*
Gruppo Donepezil 10 mg	21%*	22%**

*p < 0,05

**p < 0,01

Il donepezil ha indotto un aumento statisticamente significativo e dose-dipendente del numero di pazienti giudicati rispondenti 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 (AUC) aumentano proporzionalmente alla dose. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore, quindi la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere consente un raggiungimento graduale dello stato stazionario. Una concentrazione quasi sovrapponibile a quella dello stato stazionario viene raggiunta entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacodinamica correlata mostrano una minima variabilità nell'arco della giornata. L'assunzione di cibo non interferisce con l'assorbimento di donepezil cloridrato.

Distribuzione

Il legame di donepezil cloridrato con le proteine plasmatiche è pari a circa il 95%. Il legame con le proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetildonepezil non è noto. La distribuzione di donepezil cloridrato nei diversi tessuti corporei umani non è stata studiata in maniera conclusiva. Tuttavia, in uno studio sulla distribuzione della massa corporea condotto in volontari sani di sesso maschile, si è 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 marcato non viene eliminato. Questo dato indica che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per più di 10 giorni.

Metabolismo/Escrezione

Il donepezil cloridrato viene escreto sia in forma immodificata nelle urine sia metabolizzato dal sistema del citocromo P450 in diversi metaboliti, alcuni dei quali non sono stati ancora identificati. In seguito alla somministrazione di una dose singola da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ¹⁴C, la radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, era presente prevalentemente sotto forma di donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-desmetildonepezil (11% - l'unico metabolita che mostra un'attività simile a quella di donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetildonepezil (7%) ed il coniugato glucuronide 5-O-desmetildonepezil (3%). Circa il 57% della radioattività totale somministrata è stata rinvenuta nelle urine (17% in forma di donepezil immodificato), ed il 14,5% è stato rinvenuto nelle feci, indicando così che la biotrasformazione e l'escrezione urinaria rappresentano le principali vie di eliminazione. Non vi sono evidenze che indichino che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti siano soggetti a ricircolo enteroepatico.

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

Il sesso, la razza e il tabagismo non determinano variazioni clinicamente significative delle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La farmacocinetica di donepezil non è stata valutata sistematicamente nei soggetti anziani sani o nei pazienti con demenza di Alzheimer o

demenza vascolare. Tuttavia, i livelli plasmatici medi in questi pazienti sono strettamente sovrapponibili a quelli osservati nei volontari sani giovani.

I pazienti con compromissione della funzione epatica di grado lieve-moderato hanno riportato un aumento delle concentrazioni di donepezil allo stato stazionario; l'AUC media aumenta del 48% e la C_{max} media del 39% (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ampi studi condotti negli animali da esperimento hanno dimostrato che questo composto causa un numero minimo di effetti diversi dagli effetti farmacologici propri del farmaco, in linea con la sua azione di stimolante colinergico (vedere paragrafo 4.9). Donepezil non ha mostrato effetti mutageni in test di mutazione condotti su cellule di batteri e mammiferi. Alcuni effetti clastogeni sono stati osservati *in vitro* a concentrazioni palesemente tossiche per le cellule e più di 3000 volte superiori alle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Non sono stati osservati effetti clastogeni o genotossici nel modello *in vivo* del micronucleo del topo. Negli studi di carcinogenesi a lungo termine effettuati nel ratto e nel topo non si è evidenziato un potenziale cancerogeno.

Il donepezil cloridrato non ha provocato effetti negativi sulla fertilità nel ratto, e non si è dimostrato teratogeno nel ratto o nel coniglio, ma ha indotto un leggero effetto sul numero dei nati morti e sulla sopravvivenza dei neonati prematuri quando è stato somministrato a ratte gravide a dosi 50 volte superiori a quella impiegata nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E 421)

Cellulosa microcristallina

Sodio fosfato diidrato

Sodio stearil fumarato

Aroma menta piperita (contenente mentolo, timolo, metil-tert-butil etere, maltodestrina ed amido modificato)

Aroma mentolo (contenente mentolo e gomma arabica)

Saccarina di sodio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il prodotto nella confezione originale per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio (composto da film di poliammide orientata / foglio di alluminio / pellicola rigida in PVC) / foglio di alluminio

Confezioni da 7, 14, 28, 30, 3x30, 50, 56, 60, 98, 100 e 120 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

ratiopharm Italia s.r.l. Viale Monza 270, 20128 Milano, Italia

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

"5 mg compresse orodispersibili" 7 compresse in blister Pa/Al/Pvc AIC 041099019/M
"5 mg compresse orodispersibili" 14 compresse in blister Pa/Al/Pvc AIC 041099021/M
"5 mg compresse orodispersibili" 28 compresse in blister Pa/Al/Pvc AIC 041099033/M
"5 mg compresse orodispersibili" 30 compresse in blister Pa/Al/Pvc AIC 041099045/M
"5 mg compresse orodispersibili" 3x30 compresse in blister Pa/Al/Pvc AIC 041099058/M
"5 mg compresse orodispersibili" 50 compresse in blister Pa/Al/Pvc AIC 041099060/M
"5 mg compresse orodispersibili" 56 compresse in blister Pa/Al/Pvc AIC 041099072/M
"5 mg compresse orodispersibili" 60 compresse in blister Pa/Al/Pvc 041099084/M
"5 mg compresse orodispersibili" 98 compresse in blister Pa/Al/Pvc 041099096/M
"5 mg compresse orodispersibili" 100 compresse in blister Pa/Al/Pvc 041099108/M
"5 mg compresse orodispersibili" 120 compresse in blister Pa/Al/Pvc 041099110/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GU 21.12.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2013

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Donepezil ratiopharm Italia 10 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 10 mg di donepezil cloridrato, equivalenti a 9,12 mg di donepezil.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile

Compresse di colore giallo, rotonde, biconvesse, con stampa "D" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pazienti adulti/anziani:

Il trattamento inizia con una dose di 5 mg/die (somministrazione singola giornaliera). Le compresse orodispersibili devono essere assunte per via orale alla sera, prima di coricarsi. La compressa deve essere posta sulla lingua fino alla sua dissoluzione prima di essere deglutita con o senza acqua, in base alla preferenza del paziente.

La dose di 5 mg/die deve essere mantenuta per almeno un mese per poter valutare le prime risposte cliniche al trattamento e consentire il raggiungimento delle concentrazioni allo stato stazionario di donepezil cloridrato. Dopo la valutazione clinica del trattamento alla dose di 5 mg/die per un mese, la dose può essere aumentata a 10 mg/die (somministrazione singola giornaliera). La massima dose giornaliera raccomandata è 10 mg. Dosi superiori a 10 mg/die non sono state sperimentate in 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 ufficiali (per es. DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil può essere iniziata solo se è disponibile una persona che possa assistere e controllare regolarmente il paziente durante l'assunzione del farmaco. La terapia di mantenimento può essere proseguita fino a quando sussista un beneficio terapeutico per il paziente. Pertanto, il beneficio clinico di donepezil deve essere rivalutato periodicamente. Qualora l'effetto terapeutico non sia più evidente, deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia. La risposta individuale al trattamento con donepezil non può essere prevista.

In caso di dosi non realizzabili/praticabili con questo dosaggio, è disponibile un altro dosaggio di questo medicinale.

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

Compromissione della funzionalità renale ed epatica:

Nei pazienti con funzione renale compromessa può essere seguito il medesimo schema posologico, poichè la clearance di donepezil cloridrato non è influenzata da questa condizione.

In considerazione di un possibile aumento dell'esposizione al farmaco nei soggetti con compromissione della funzione epatica di grado lieve-moderato (vedere paragrafo 5.2), l'incremento della dose deve essere effettuato in base alla tollerabilità individuale. Non sono disponibili dati su pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.

Bambini e adolescenti:

L'uso di donepezil non è raccomandato nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Donepezil cloridrato è controindicato nei pazienti con ipersensibilità al donepezil cloridrato, ai derivati della piperidina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di Donepezil nei soggetti affetti da grave demenza da Alzheimer, da altre forme di demenza o di compromissione della memoria (per es. declino delle funzioni cognitive correlato all'età) non è stato studiato.

Anestesia: Donepezil, essendo un inibitore della colinesterasi, può indurre nei pazienti in anestesia un aumento del rilassamento muscolare determinato dalla succinilcolina.

Disturbi cardiovascolari: A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono indurre effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (per 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 il blocco senoatriale o atrioventricolare.

Sono state riportate segnalazioni di sincope e convulsioni. Quando questi pazienti vengono esaminati, si deve prendere in considerazione l'eventualità di blocco cardiaco o pause sinusali prolungate.

Disturbi gastrointestinali: I pazienti maggiormente a rischio di sviluppare ulcere, ad esempio quelli con anamnesi di ulcera o in trattamento concomitante con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per la possibile insorgenza di sintomi. Tuttavia, gli studi clinici condotti con donepezil non hanno mostrato un aumento, rispetto al placebo, dell'incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

Disturbi genitourinari: I farmaci colinomimetici possono causare ostruzione del flusso urinario, sebbene tale evenienza non sia stata osservata durante gli studi clinici condotti con donepezil.

Disturbi neurologici: Convulsioni: Si ritiene che i farmaci colinomimetici possano causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono essere anche una manifestazione della malattia di Alzheimer.

I farmaci colinomimetici possono aggravare o indurre sintomi extrapiramidali

Sindrome Neurolettica Maligna (SNM)

La SNM 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 SNM 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 SNM, il trattamento deve essere interrotto;

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 pneumopatia ostruttiva.

La somministrazione concomitante di donepezil ed altri inibitori dell'acetilcolinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico deve essere evitata.

Grave insufficienza epatica: Non sono disponibili dati relativi a pazienti con grave insufficienza epatica.

Mortalità negli Studi Clinici sulla Demenza Vascolare:

Sono stati effettuati tre studi clinici della durata di 6 mesi in soggetti che soddisfacevano i criteri NINDS-AIREN per probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stati ideati per permettere l'identificazione dei pazienti la cui demenza sembra essere attribuibile unicamente a cause vascolari, e per escludere i pazienti con malattia di Alzheimer. Nel primo studio, i tassi di mortalità sono stati pari a 2/198 (1,0%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) nel gruppo trattato con placebo. Nel secondo studio, i tassi di mortalità sono stati pari a 4/208 (1,9%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) nel gruppo trattato con placebo. Nel terzo studio, i tassi di mortalità sono stati pari a 11/648 (1,7%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel gruppo trattato con placebo. I risultati combinati dei tre studi VaD, hanno evidenziato che il tasso di mortalità nel gruppo trattato con donepezil cloridrato (1,7%) è apparso numericamente più elevato rispetto al gruppo trattato con placebo (1,1%), tuttavia questa differenza non è risultata statisticamente significativa. La maggioranza dei decessi nei pazienti che assumevano sia donepezil cloridrato che placebo sembra essere dovuta a varie cause correlate a problemi vascolari, che appaiono prevedibili in questa popolazione anziana con malattia di base vascolare. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari seri non fatali e fatali non ha mostrato differenze nel tasso di insorgenza di tali eventi tra il gruppo trattato con donepezil cloridrato ed il gruppo trattato con placebo.

Negli studi combinati sul morbo di Alzheimer (n = 4146), e allorchè questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati a loro volta analizzati unitamente ad altri studi sulla demenza, compresi studi sulla demenza vascolare (totale n = 6888), il tasso di mortalità nei gruppi trattati con placebo è risultato numericamente superiore a quello rilevato nei gruppi trattati con donepezil cloridrato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti non inibiscono nell'uomo il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina. Il metabolismo di donepezil cloridrato non viene modificato dalla somministrazione concomitante di digossina o cimetidina.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che l'isoenzima 3A4, ed in misura minore il 2D6, del citocromo P450 sono coinvolti nel metabolismo di donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti *in vitro* hanno evidenziato che ketoconazolo e chinidina, inibitori rispettivamente del CYP3A4 e del 2D6, inibiscono il metabolismo del donepezil. Pertanto, questi ed altri inibitori del CYP3A4, come itraconazolo ed eritromicina, ed altri inibitori del CYP2D6, come fluoxetina, possono inibire il metabolismo del donepezil. In uno studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo ha aumentato di circa il 30% le concentrazioni medie di donepezil.

Gli induttori enzimatici come rifampicina, fenitoina, carbamazepina ed alcol, possono ridurre i livelli di donepezil. Poichè non è nota l'entità dell'effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni farmacologiche richiede cautela.

Donepezil cloridrato può interferire con altri medicinali dotati di attività anticolinergica. E' possibile inoltre un'attività sinergica con il trattamento concomitante a base di medicinali quali la succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari, agonisti colinergici o beta bloccanti che producono effetti sulla conduzione cardiaca.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di donepezil nelle donne in gravidanza.

Gli studi sull'animale non hanno mostrato effetti teratogeni, ma hanno bensì evidenziato una tossicità peri e post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Il donepezil non deve essere utilizzato durante la gravidanza, se non strettamente necessario.

Allattamento

Il donepezil viene escreto nel latte delle femmine di ratto. Non è noto se donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno umano, e non sono disponibili studi sulle donne in fase di allattamento. Pertanto, le donne trattate con donepezil non devono allattare al seno.

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

Il donepezil ha un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

La demenza può compromettere la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Inoltre, donepezil può indurre affaticamento, capogiri e crampi muscolari, principalmente nelle fasi iniziali del trattamento o quando si aumenta la posologia. Il medico curante deve valutare costantemente la capacità dei pazienti trattati con donepezil di continuare a guidare veicoli o ad usare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

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

Gli effetti indesiderati riportati in più di un singolo caso isolato sono elencati nella tabella sottostante, divisi per classe sistemica-organica e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classe sistemica-organica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni		Raffreddore comune			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni** Agitazione** Comportamento aggressivo **			
Patologie del sistema nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Convulsioni*	Sintomi extrapiramidali	Sindrome neurolettica maligna

<i>Patologie cardiache</i>			Bradycardia	Blocco seno-atriale Blocco Atrio-ventricolare	
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea Nausea	Vomito Malessere addominale	Emorragie gastrointestinali Ulcere gastriche e duodenali		
<i>Patologie epatobiliari</i>				Disfunzione epatica, inclusa epatite ***	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Eruzione cutanea Prurito			
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Crampi muscolari			
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Incontinenza urinaria			
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Cefalea	Affaticamento Dolore			
<i>Esami diagnostici</i>			Aumento minimo della concentrazione sierica di creatinina e di fosfatasi muscolare		
<i>Traumatismi, avvelenamenti procedure mediche e chirurgiche</i>		Incidente			

* Nell'analisi di pazienti che hanno sperimentato episodi di convulsione o sincope, deve essere presa in considerazione la possibilità di insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).

** I casi di allucinazioni, agitazione e comportamento aggressivo sono stati risolti riducendo la dose o interrompendo il trattamento.

*** Nei casi di disfunzione epatica ad eziologia sconosciuta, si deve considerare la sospensione del trattamento con donepezil.

4.9 Sovradosaggio

La dose letale media stimata di donepezil cloridrato dopo somministrazione di una singola dose orale nel topo e nel ratto è pari rispettivamente a 45 e 32 mg/kg, ovvero circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata per l'uomo pari a 10 mg al giorno. Negli animali sono stati osservati segni di stimolazione colinergica dose-correlata, tra i quali riduzione dei movimenti spontanei, posizione

prona, deambulazione claudicante, lacrimazione, convulsioni cloniche, respirazione depressa, salivazione, miosi, fascicolazione ed abbassamento della temperatura corporea.

Il sovradosaggio con gli inibitori della colinesterasi può provocare crisi colinergiche caratterizzate da grave nausea, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. L'aumento della debolezza muscolare rappresenta una possibilità che, in caso di coinvolgimento dei muscoli respiratori, può causare il decesso del paziente.

Come per tutti i casi di sovradosaggio, si devono utilizzare misure generali di supporto. Gli anticolinergici terziari, come l'atropina, possono essere usati come antidoto per il sovradosaggio da donepezil. Si raccomanda la somministrazione per via endovenosa di atropina solfato alla dose necessaria per ottenere l'effetto desiderato: una dose iniziale di 1,0 – 2,0 mg per endovena con dosi successive basate sulla risposta clinica del paziente. La somministrazione concomitante di altri colinomimetici e di anticolinergici quaternari, come il glicopirrolato, può determinare delle risposte anomale relativamente ai parametri pressori e alla frequenza cardiaca. Non è noto se il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possano essere rimossi tramite dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale, o emofiltrazione).

5. PROPRIETA' 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 con presenza predominante nel cervello. Il donepezil cloridrato inibisce *in vitro* questo enzima con una potenza superiore di 1000 volte quella della butirilcolinesterasi, un enzima presente maggiormente al di fuori del sistema nervoso centrale.

Demenza di Alzheimer

Nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer che hanno partecipato agli studi clinici, la somministrazione di dosi singole pari a 5 mg o 10 mg di donepezil cloridrato ha indotto una inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi allo stato stazionario (misurata nelle membrane degli eritrociti) rispettivamente del 63,6% e del 77,3%, rilevata dopo la somministrazione del farmaco. Si è osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) nei globuli rossi da parte del donepezil cloridrato è correlata alle variazioni della scala ADAS-Cog, una scala sensibile che esamina aspetti specifici della funzione cognitiva. La possibilità che donepezil cloridrato alteri il decorso della patologia neurologica di base non è stata studiata. Pertanto, non è possibile concludere che il donepezil possa indurre effetti di alcun tipo sulla progressione della malattia.

L'efficacia del trattamento della malattia di Alzheimer con donepezil è stata valutata in quattro studi clinici controllati verso placebo, di cui 2 della durata di 6 mesi e 2 della durata di 1 anno.

Negli studi clinici a 6 mesi, al termine del trattamento con donepezil è stata effettuata un'analisi utilizzando una combinazione di tre criteri di efficacia: ADAS-Cog (una misurazione della performance cognitiva), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (una 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 rientravano nei criteri di seguito elencati sono stati considerati rispondenti al trattamento.

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

	% di risposta	
	Intero gruppo trattato (con l'intenzione di essere trattati) n = 365	Popolazione valutabile n = 352
Gruppo Placebo	10%	10%
Gruppo Donepezil 5 mg	18%*	18%*
Gruppo Donepezil 10 mg	21%*	22%**

*p < 0,05

**p < 0,01

Il donepezil ha indotto un aumento statisticamente significativo e dose-dipendente del numero di pazienti giudicati rispondenti 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 (AUC) aumentano proporzionalmente alla dose. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore, quindi la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere consente un raggiungimento graduale dello stato stazionario. Una concentrazione quasi sovrapponibile a quella dello stato stazionario viene raggiunta entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacodinamica correlata mostrano una minima variabilità nell'arco della giornata.

L'assunzione di cibo non interferisce con l'assorbimento di donepezil cloridrato

Distribuzione

Il legame di donepezil cloridrato con le proteine plasmatiche è pari a circa il 95%. Il legame con le proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetildonepezil non è noto. La distribuzione di donepezil cloridrato nei diversi tessuti corporei umani non è stata studiata in maniera conclusiva. Tuttavia, in uno studio sulla distribuzione della massa corporea condotto in volontari sani di sesso maschile, si è 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 marcato non viene eliminato. Questo dato indica che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per più di 10 giorni.

Metabolismo/Escrezione

Il donepezil cloridrato viene escreto sia in forma immodificata nelle urine sia metabolizzato dal sistema del citocromo P450 in diversi metaboliti, alcuni dei quali non sono stati ancora identificati. In seguito alla somministrazione di una dose singola da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ¹⁴C, la radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, era presente prevalentemente sotto forma di donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-desmetildonepezil (11% - l'unico metabolita che mostra un'attività simile a quella di donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetildonepezil (7%) ed il coniugato glucuronide 5-O-desmetildonepezil (3%). Circa il 57% della radioattività totale somministrata è stata rinvenuta nelle urine (17% in forma di donepezil immodificato), ed il 14,5% è stato rinvenuto nelle feci, indicando così che la biotrasformazione e l'escrezione urinaria rappresentano le principali vie di eliminazione. Non vi sono evidenze che indichino che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti siano soggetti a ricircolo enteroepatico.

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

Il sesso, la razza e il tabagismo non determinano variazioni clinicamente significative delle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La farmacocinetica di donepezil non è stata valutata sistematicamente nei soggetti anziani sani o nei pazienti con demenza di Alzheimer o demenza vascolare. Tuttavia, i livelli plasmatici medi in questi pazienti sono strettamente sovrapponibili a quelli osservati nei volontari sani giovani.

I pazienti con compromissione della funzione epatica di grado lieve-moderato hanno riportato un aumento delle concentrazioni di donepezil allo stato stazionario; l'AUC media aumenta del 48% e la C_{max} media del 39% (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ampi studi condotti negli animali da esperimento hanno dimostrato che questo composto causa un numero minimo di effetti diversi dagli effetti farmacologici propri del farmaco, in linea con la sua azione di stimolante colinergico (vedere paragrafo 4.9). Donepezil non ha mostrato effetti mutageni in test di mutazione condotti su cellule di batteri e mammiferi. Alcuni effetti clastogeni sono stati osservati *in vitro* a concentrazioni palesemente tossiche per le cellule e più di 3000 volte superiori alle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Non sono stati osservati effetti clastogeni o genotossici nel modello *in vivo* del micronucleo del topo. Negli studi di carcinogenesi a lungo termine effettuati nel ratto e nel topo non si è evidenziato un potenziale cancerogeno.

Il donepezil cloridrato non ha provocato effetti negativi sulla fertilità nel ratto, e non si è dimostrato teratogeno nel ratto o nel coniglio, ma ha indotto un leggero effetto sul numero dei nati morti e sulla sopravvivenza dei neonati prematuri quando è stato somministrato a ratte gravide a dosi 50 volte superiori a quella impiegata nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E 421)

Cellulosa microcristallina

Sodio fosfato diidrato

Sodio stearil fumarato

Aroma menta piperita (contenente mentolo, timolo, metil-tert-butil etere, maltodestrina ed amido modificato)

Aroma mentolo (contenente mentolo e gomma arabica)

Saccarina di sodio

Le compresse orodispersibili da 10 mg contengono anche una miscela di pigmento giallo comprendente cellulosa microcristallina e ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il prodotto nella confezione originale per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio (composto da film di poliammide orientata / foglio di alluminio / pellicola rigida in PVC) / foglio di alluminio

Confezioni da 7, 14, 28, 30, 3x30, 50, 56, 60, 98, 100 e 120 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

ratiopharm Italia s.r.l. Viale Monza 270, 20128 Milano, Italia

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

"10 Mg Compresse Orodispersibili" 7 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc AIC 041099235/M
"10 Mg Compresse Orodispersibili" 14 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc AIC 041099223/M
"10 Mg Compresse Orodispersibili" 28 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc AIC 041099209/M
"10 Mg Compresse Orodispersibili" 30 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc AIC 041099197/M
"10 Mg Compresse Orodispersibili" 3x30 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc AIC 041099185/M
"10 Mg Compresse Orodispersibili" 50 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc AIC 041099173/M
"10 Mg Compresse Orodispersibili" 56 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc AIC 041099161/M
"10 Mg Compresse Orodispersibili" 60 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc AIC 041099159/M
"10 Mg Compresse Orodispersibili" 98 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc AIC 041099146/M
"10 Mg Compresse Orodispersibili" 100 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc AIC 041099134/M
"10 Mg Compresse Orodispersibili" 120 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc AIC 041099122/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GU 21.12.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2013