

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Donepezil Dr. Reddy's 5 mg compresse rivestite con film  
Donepezil Dr. Reddy's 10 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Donepezil Dr. Reddy's 5 mg compresse rivestite con film.  
Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di donepezil cloridrato equivalenti a 4,56 mg di donepezil  
Eccipienti con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene 71,40 mg di lattosio.

Donepezil Dr. Reddy's 10 mg compresse rivestite con film.  
Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di donepezil cloridrato equivalenti a 9,12 mg di donepezil  
Eccipienti con effetto noto: ogni compressa rivestita con film contiene 142,80 mg di lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

Donepezil Dr. Reddy's 5 mg compresse rivestite con film  
Comprese, di colore bianco, rotonde, biconvesse, rivestite con film, con inciso "DNP" su di un lato e "5" sull'altro.

Donepezil Dr. Reddy's 10 mg compresse rivestite con film  
Comprese, di colore giallo, rotonde, biconvesse, rivestite con film, con inciso "DNP" su di un lato e "10" sull'altro.

## 4 INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Donepezil Dr. Reddy's è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado da lieve a moderatamente grave.

### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

#### Adulti/anziani

Il trattamento va iniziato con una dose di 5 mg/die (monosomministrazione giornaliera). Donepezil Dr. Reddy's deve essere assunto per via orale, alla sera subito prima di coricarsi.

La dose di 5 mg/die deve essere mantenuta per almeno 1 mese, al fine di consentire di valutare la risposta clinica precoce al trattamento e di permettere il raggiungimento delle concentrazioni allo stato stazionario del donepezil cloridrato. Dopo la valutazione clinica del trattamento somministrato per 1 mese alla dose di 5 mg/die, la dose di donepezil cloridrato può essere aumentata a 10 mg/die (monosomministrazione giornaliera). La

massima dose giornaliera raccomandata è di 10 mg. Dosi superiori a 10 mg/die non sono state sperimentate in studi clinici.

Per dosi non realizzabili/praticabili con questi dosaggi, sono disponibili altri dosaggi di questo medicinale.

Il trattamento deve essere avviato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della Demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere fatta secondo le linee-guida accettate (ad es.: DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil cloridrato deve essere iniziata solo se è disponibile una persona qualificata che possa monitorare regolarmente l'assunzione del prodotto da parte del paziente. Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando vi è un beneficio terapeutico per il paziente. Pertanto il beneficio clinico del donepezil cloridrato deve essere valutato regolarmente. L'interruzione deve essere presa in considerazione quando non vi è più l'evidenza di un effetto terapeutico. La risposta individuale al donepezil cloridrato non può essere prevista.

Dopo l'interruzione del trattamento è stata osservata una graduale riduzione degli effetti benefici di Donepezil Dr. Reddy's.

#### Compromissione renale ed epatica

Una posologia simile può essere applicata ai pazienti con compromissione renale, poiché la clearance del donepezil cloridrato non viene influenzata da questa condizione.

Poiché nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata potrebbe verificarsi una maggiore esposizione al farmaco (vedere paragrafo 5.2), l'aumento della dose deve essere eseguito in base alla tollerabilità individuale. Non sono disponibili dati riguardanti pazienti con grave compromissione epatica.

#### Bambini ed adolescenti

L'uso di Donepezil Dr. Reddy's non è raccomandato in bambini ed adolescenti.

### **4.3. Controindicazioni**

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

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'uso del Donepezil Dr. Reddy's non è stato valutato in pazienti affetti da grave Demenza di Alzheimer, da altre forme di demenza o di compromissione della memoria (per es. deterioramento della funzione cognitiva correlato all'età).

*Anestesia:* Donepezil Dr. Reddy's, in quanto inibitore della colinesterasi, può aumentare il rilassamento muscolare di tipo succinilcolinico, durante l'anestesia.

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

Sono stati segnalati casi di sincope e crisi convulsive. Nel valutare questi pazienti deve essere presa in considerazione la possibilità di blocco cardiaco o di lunghe pause sinusali.

*Disturbi gastrointestinali:* I pazienti con aumentato rischio di sviluppare ulcere, ad es. 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:* Crisi convulsive: si ritiene che i farmaci colinomimetici possano 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 dello stato di coscienza e livelli sierici elevati di creatinfosfochinasi, è stata riportata molto raramente in associazione con donepezil, in particolare in pazienti a cui sono somministrati contemporaneamente altri antipsicotici. Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di una SMN, o presenta una inspiegabile febbre elevata senza altre manifestazioni cliniche della SMN, 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 Dr. Reddy's con altri inibitori della colinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico, deve essere evitata.

*Compromissione epatica grave:* Non sono disponibili dati relativi ai pazienti con grave compromissione epatica.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Mortalità negli Studi Clinici sulla Demenza Vascolare

Sono stati condotti 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 stati disegnati 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 l'indice 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, l'indice di mortalità è stato di 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 l'indice di mortalità è stato di 11/648 (1,7%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel gruppo placebo.

Combinando i risultati dei 3 studi VaD, l'indice 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 maggioranza dei decessi nei pazienti trattati con donepezil cloridrato o con placebo sembrano risultare da diverse cause vascolari, prevedibili in questa popolazione anziana con malattia vascolare. Un'analisi di tutti gli eventi seri vascolari non-fatali e fatali, non ha mostrato una differenza tra il gruppo trattato con donepezil cloridrato rispetto al gruppo trattato con placebo.

Negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n=4146) e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati combinati con altri studi sulla demenza, inclusi quelli sulla demenza vascolare (n totale =6888), l'indice di mortalità nel gruppo placebo è risultato numericamente superiore a quello del gruppo trattato con donepezil cloridrato.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti non inibiscono nell'uomo il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina. Il metabolismo del 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 del 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 del donepezil cloridrato. Pertanto, questi ed altri inibitori del CYP3A4, come l'itraconazolo e l'eritromicina, e altri 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 di donepezil cloridrato di circa il 30%. Gli induttori enzimatici come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcool, 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 cautela. Il donepezil cloridrato può interferire con i farmaci dotati di attività anticolinergica. E' inoltre possibile un'attività sinergica con il trattamento concomitante a base di medicinali 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 sono disponibili dati sufficienti sull'uso del donepezil cloridrato in donne in gravidanza

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

Donepezil cloridrato non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

##### Allattamento:

Il donepezil cloridrato viene escreto nel latte di ratti femmine. 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

Il donepezil cloridrato altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

La demenza può compromettere la capacità di guidare veicoli 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 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

Le reazioni avverse più comuni sono diarrea, crampi muscolari, affaticamento, nausea, vomito ed insonnia. Le reazioni avverse segnalate in più di un singolo caso sono elencate di seguito, classificate per sistemi e organi e in base alla frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), 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
Esami diagnostici			Incrementi minimi nelle concentrazioni sieriche della creatin chinasi muscolare		
Patologie cardiache			Bradycardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
Patologie del sistema nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Crisi convulsive*	Sintomi extrapiramidali	Sindrome neurolettica maligna
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito, Disturbi addominali	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			

Infezioni ed infestazioni		Comune raffreddore			
Traumatismo e avvelenamento		Incidenti			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore			
Patologie epatobiliari				Disfunzioni epatiche inclusa l'epatite***	
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni** Agitazione** Comportamento aggressivo** Sogni anomali e incubi**			

\* Nel valutare i pazienti con sincope o crisi convulsive deve essere presa in considerazione la possibilità di insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).

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

\*\*\* In caso di disfunzione epatica ad eziologia sconosciuta, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con Donepezil Dr. Reddy's.

#### **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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco <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, pari a 10 mg/die. Nel corso degli studi clinici condotti sugli animali sono stati osservati i segni di una stimolazione colinergica dose-correlata, tra i quali: riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, 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 esitare nel decesso del paziente.

Come per tutti i casi di sovradosaggio, è necessario avvalersi di misure generali di supporto. Gli anticolinergici terziari, come l'atropina, possono essere utilizzati quali antidoto in caso di sovradosaggio da Donepezil Dr. Reddy's. 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. Risposte atipiche della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca si sono verificate con altri colinomimetici somministrati contemporaneamente agli anticolinergici quaternari come il glicopirrolato. Non è noto se il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti vengano eliminati con la dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale, o emofiltrazione).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci anti-demenza, anticolinesterasi.

Codice ATC: N06DA02.

Il donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile della 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 da Demenza di Alzheimer che hanno preso parte agli studi clinici, la somministrazione di dosi singole giornaliere di donepezil cloridrato da 5 mg o 10 mg ha determinato un'inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi allo stato stazionario (misurata nelle membrane degli eritrociti) uguale al 63,6% e al 77,3% rispettivamente, quando rilevata 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 si può ritenere che donepezil cloridrato possa aver qualche effetto sull'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 tre 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 della ADAS-Cog di almeno 4 punti.

Nessun deterioramento della CIBIC +

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

	% di Risposta
--	---------------

	Popolazione “Intent to treat” n=365	Popolazione valutabile n=352
Gruppo Placebo	10%	10%
Gruppo donepezil cloridrato 5 mg compresse rivestite con film	18%*	18%*
Gruppo donepezil cloridrato 10 mg compresse rivestite con film	21%*	22%**

\* p<0.05

\*\*p<0.01

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, pertanto, la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere consente un raggiungimento graduale dello stato stazionario. Lo stato stazionario viene raggiunto approssimativamente entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacodinamica ad esse correlata presentano una variazione minima nell'arco della giornata.

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

**Distribuzione:** Il donepezil cloridrato è per il 95% circa legato alle proteine plasmatiche. Non si conosce il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetildonepezil. La distribuzione del 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 il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per oltre 10 giorni.

**Metabolismo/Escrezione:** Il donepezil cloridrato viene escreto sia immodificato nelle urine che metabolizzato dal sistema del 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) ed il 14,5% nelle feci; questo fatto suggerisce che la biotrasformazione e l'escrezione urinaria siano le principali vie di eliminazione. Non vi



sono prove che suggeriscano che il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti subiscano il ricircolo enteroepatico.

Le concentrazioni plasmatiche di donepezil 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 del donepezil non è stata espressamente studiata nei soggetti anziani sani o nei pazienti con demenza di Alzheimer o 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 da lieve a moderato è stato osservato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato allo stato stazionario: l'AUC media aumenta del 48% e la  $C_{max}$  media aumenta del 39% (vedi paragrafo 4.2).

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Gli ampi studi condotti sugli animali da esperimento hanno dimostrato che questo medicinale causa pochi effetti diversi da quelli attesi come effetti farmacologici, coerenti con la sua azione di stimolante 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 allo stato stazionario. Non sono stati osservati effetti clastogenici o genotossici nel modello *in vivo* del micronucleo del topo. Gli studi di carcinogenesi a lungo termine, condotti sia su ratti sia su topi, non hanno evidenziato potenziale cancerogeno.

Il donepezil cloridrato non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti e non sono stati rilevati effetti teratogeni nei ratti o nei 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 (vedi Paragrafo 4.6).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

*Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato

Amido, pregelatinizzato (di mais)

Cellulosa microcristallina

Idrossipropilcellulosa

Idrossipropilcellulosa basso sostituita

Magnesio stearato

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

*Rivestimento aggiuntivo con film per le compresse da 10 mg*

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 speciali condizioni di conservazione.

## **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi bianchi (HDPE) con tappo in PP a prova di bambino (contiene sacchetto di gel di silice come essiccante) contenenti 28, 30 o 100 compresse rivestite con film

Blisters in PVC/Al/Alluminio da 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 o 120 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Dr. Reddy's S.r.l., via Fernanda Wittgens, 3 – 20123 Milano

## **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

5 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in flacone HDPE, AIC: 039219011  
5 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in flacone HDPE, AIC: 039219023  
5 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in flacone HDPE, AIC: 039219035  
5 mg compresse rivestite con film, 7 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219047  
5 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219050  
5 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219062  
5 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219074  
5 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219086  
5 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219098  
5 mg compresse rivestite con film, 84 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219100  
5 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219112  
5 mg compresse rivestite con film, 120 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219124  
10 mg compresse rivestite con film, 120 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219136  
10 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219148  
10 mg compresse rivestite con film, 84 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219151  
10 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219163  
10 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219175  
10 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219187

10 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219199  
10 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219201  
10 mg compresse rivestite con film, 7 compresse in blister PVC/Al, AIC: 039219213  
10 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in flacone HDPE, AIC: 039219225  
10 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in flacone HDPE, AIC: 039219237  
10 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in flacone HDPE, AIC: 039219249

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
20/12/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco