

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Destezil 5 mg compresse rivestite con film
Destezil 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Destezil 5 mg compresse rivestite: una compressa rivestita contiene 5 mg di donepezil cloridrato pari a 4,56 mg di donepezil

Destezil 10 mg compresse rivestite: una compressa rivestita contiene 10 mg di donepezil cloridrato pari a 9,12 mg di donepezil

Eccipienti con effetti noti:

Destezil 5 mg compresse rivestite: una compressa rivestita contiene 71,7 mg di lattosio

Destezil 10 mg compresse rivestite: una compressa rivestita contiene 143,5 mg di lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite

Destezil 5 mg compresse rivestite:

Compresse rivestite con film bianche biconvesse, senza nessuna incisione e con i bordi smussati.

Destezil 10 mg compresse rivestite:

Compresse rivestite con film gialle biconvesse, senza nessuna incisione e con i bordi smussati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti:

Il trattamento con Destezil deve iniziare alla dose di 5 mg/die (monosomministrazione giornaliera).

La dose di 5 mg/die dovrà essere mantenuta per almeno un mese per valutare le prime risposte cliniche al trattamento e consentire il raggiungimento delle concentrazioni allo stato stazionario di donepezil.

Dopo la valutazione clinica del trattamento, somministrato per un mese alla dose di 5 mg/die, la dose di Destezil potrà essere portata a 10 mg/die (monosomministrazione giornaliera).

Per dosi non realizzabili con questa forma farmaceutica, sono disponibili altre forme farmaceutiche di questo medicinale.

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

Il trattamento con Destezil deve essere avviato e controllato da un medico esperto nella diagnosi e trattamento della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in conformità alle linee guida accettate (es. DSM IV, ICD 10).

La terapia con il donepezil cloridrato può essere iniziata solo se una persona si rende disponibile ad assistere il paziente e a controllare regolarmente l'assunzione del farmaco. La terapia di mantenimento può proseguire fino a quando esiste un beneficio terapeutico per il paziente. Pertanto, il beneficio clinico di donepezil 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.

Dopo l'interruzione del trattamento, è stata evidenziata una riduzione graduale degli effetti benefici del donepezil.

Compromissione renale ed epatica:

Il medesimo schema posologico può essere applicato ai pazienti con compromissione renale perché la clearance del donepezil cloridrato non è modificata da queste condizioni.

A causa di un possibile aumento dell'esposizione al principio attivo nei pazienti con lieve o moderata compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2), l'aumento della dose deve essere fatto in base alla tollerabilità individuale. Non ci sono dati relativi a pazienti con grave compromissione epatica.

Popolazione pediatrica:

La somministrazione di donepezil cloridrato non è raccomandata in bambini e adolescenti.

Modo di somministrazione

Donepezil cloridrato deve essere assunto per via orale, la sera, prima di coricarsi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità accertata verso il donepezil cloridrato, ai derivati della piperidina oppure agli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di donepezil cloridrato non è stato valutato nei 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:

Il donepezil cloridrato, 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 (ad 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 senoatriale.

Sono stati segnalati casi di sincopi e convulsioni. Quando questi pazienti vengono esaminati deve essere presa in considerazione l'eventualità di un blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate.

Disturbi gastrointestinali

I pazienti che sono maggiormente a rischio per lo sviluppo di ulcera, per esempio quelli con anamnesi di ulcera o quelli in terapia concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. Tuttavia, gli studi clinici condotti con donepezil 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, sebbene questa non sia stata osservata 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 potenzialmente esacerbare o indurre sintomi extrapiramidali.

Sindrome Neurolettica Maligna (NMS):

- La sindrome neurolettica maligna (NMS) è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita ed è caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione della coscienza e livelli elevati di creatinfosfochinasi nel siero.
- Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) ed insufficienza renale acuta;
- La NMS è stata riscontrata molto raramente in associazione con donepezil, in particolare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali antipsicotici;
- Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di una sindrome neurolettica maligna o presenta una febbre elevata inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche della NMS, il trattamento deve essere interrotto;

Disturbi polmonari:

A causa della loro azione colinomimetica, gli inibitori della colinesterasi dovrebbero essere prescritti con cautela ai pazienti con anamnesi di asma o di broncopneumopatia ostruttiva. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di donepezil cloridrato con altri inibitori della colinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico.

Compromissione epatica Grave:

Non ci sono dati sull'utilizzo di donepezil cloridrato in pazienti con compromissione epatica grave.

Mortalità in studi clinici sulla demenza vascolare

Sono stati condotti tre studi clinici della durata di 6 mesi su pazienti rispondenti ai criteri NINDS-AIREN per probabile o possibile demenza di origine vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stati studiati per identificare i pazienti la cui demenza sembra essere dovuta esclusivamente a cause vascolari e per escludere i pazienti con malattia di Alzheimer. Nel primo studio, i tassi di mortalità sono stati 2/198 (1,0%) dei pazienti trattati con donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) dei pazienti trattati con donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) dei pazienti trattati con placebo. Nel secondo studio, i tassi di mortalità sono stati 4/208 (1,9%) dei pazienti trattati con donepezil cloridrato 5 mg, 3/2015 (1,4%) dei pazienti trattati con donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) dei pazienti trattati con placebo. Nel terzo studio, i tassi di mortalità sono stati 11/648 (1,7%) dei pazienti trattati con donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) dei pazienti trattati con placebo. Il tasso di mortalità totale per i tre studi sulla demenza vascolare è stato numericamente superiore (1,7%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato rispetto al gruppo placebo (1,1%), tuttavia, questa differenza non è risultata statisticamente significativa. La maggioranza dei decessi riscontrata nei pazienti trattati o con donepezil cloridrato oppure con placebo sembra essere correlata a diverse cause di origine vascolare, che possono essere previste in questa popolazione di pazienti anziani con patologia vascolare di base. Un'analisi di tutti i gravi eventi non fatali e fatali di origine vascolare non ha mostrato alcuna differenza nella frequenza nel gruppo trattato con donepezil cloridrato rispetto al placebo.

Nell'insieme degli studi sulla malattia di Alzheimer (n = 4146), e quando i risultati di questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati combinati ad altri studi sulla demenza, compresi gli studi sulla demenza vascolare (totale n = 6.888), il tasso di mortalità nei gruppi trattati con placebo risulta numericamente superiore a quello riscontrato nei gruppi trattati con donepezil cloridrato.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e 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, e 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 e altri inibitori del CYP3A4, come l'itraconazolo e l'eritromicina, e gli inibitori del CYP2D6, come la fluoxetina, possono inibire il metabolismo del donepezil cloridrato. In uno studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo ha determinato un aumento delle concentrazioni medie di donepezil cloridrato di circa il 30%. Gli induttori enzimatici come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcol, possono ridurre i livelli di donepezil cloridrato.

Poiché non si conosce l'entità di un effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni farmacologiche deve essere effettuata con cura.

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 hanno effetti sulla conduzione cardiaca.

4.6 Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza:

Non ci sono dati sull'uso di donepezil cloridrato in donne gravide.

Studi su animali non hanno evidenziato segni di un potenziale teratogeno, ma è stata osservata una tossicità peri e post natale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio nell'uomo.

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

Allattamento al seno:

Il donepezil cloridrato è escreto nel latte materno nei ratti. 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, il donepezil cloridrato non deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

Fertilità:

Donepezil non ha alterato la fertilità nei ratti.

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

Destezil ha una minima o moderata influenza sulla capacità di guidare e usare macchinari.

La demenza può portare a limitazioni o compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Inoltre, il donepezil può causare affaticamento, capogiri e crampi muscolari, soprattutto nella fase iniziale del trattamento o quando viene aumentata la dose. Il medico deve valutare costantemente la capacità dei pazienti in trattamento con donepezil cloridrato di continuare a guidare o usare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse segnalate come più di un caso isolato sono elencate di seguito, classificate per sistemi e organi e per frequenza. La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto rara ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili).

Classe sistemica di organo	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara
Infezioni e infestazioni		Raffreddore			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni** Agitazione** Comportamento aggressivo** Sogni anomali ed incubi**			
Patologie del sistema nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Crisi convulsive*	Sintomi extrapiramidali Sindrome Neurolettica Maligna (NMS)	
Patologie cardiache			Bradycardia	Blocco senoatriale Blocco atrioventricolare.	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Disturbi addominali	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie epatobiliari				Disfunzioni epatiche inclusa epatite***	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari			Rabdomiolisi*** *
Patologie renali e delle vie urinarie		Incontinenza urinaria			

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Mal di testa	Affaticamento Dolore			
Esami diagnostici			Minimo aumento nella concentrazione sierica della creatin chinasi muscolare		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Incidenti			

* Nell'esame di pazienti con sincope o crisi convulsive deve essere presa in considerazione l'eventualità di un blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate (vedere sezione 4.4)

**Gli eventi di allucinazioni, agitazione e comportamento aggressivo si sono risolti con la riduzione della dose o con l'interruzione del trattamento.

*** Nei casi di disfunzione epatica ad eziologia sconosciuta, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con donepezil cloridrato.

**** 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".

4.9 Sovradosaggio

La dose letale media stimata di donepezil cloridrato dopo somministrazione di una dose singola per via orale nei topi e nei ratti è 45 e 32 mg/kg, rispettivamente, o approssimativamente 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg al giorno. Segni di stimolazione colinergica dose-correlata sono stati osservati negli animali e includevano riduzione del movimento spontaneo, posizione prona, andatura barcollante, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazione e abbassamento della temperatura corporea.

Il sovradosaggio con gli inibitori della colinesterasi può causare crisi colinergiche caratterizzate da nausea grave, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. Esiste la possibilità di un aumento della debolezza muscolare che, in presenza di un coinvolgimento della muscolatura respiratoria, può portare al decesso del paziente.

Come per tutti i casi di sovradosaggio, è necessario avvalersi di misure generali di supporto. Gli anticolinergici terziari, come l'atropina, possono essere utilizzati quale antidoto in caso di sovradosaggio di donepezil cloridrato. Viene raccomandata 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 delle dosi successive 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 il donepezil e/o i suoi metaboliti vengano eliminati per mezzo della dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale, o emofiltrazione).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antidemenza; 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, un 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 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 rilevate dopo la somministrazione del farmaco. È stato osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti in seguito all'impiego del 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 quattro studi controllati vs placebo, due studi della durata di 6 mesi e 2 studi della durata di 1 anno.

Nello studio della durata di 6 mesi, 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" 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 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 di donepezil cloridrato 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 stato stazionario. Una concentrazione quasi sovrapponibile alla concentrazione allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche del 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 del donepezil cloridrato.

Distribuzione:

Il donepezil cloridrato è per il 95% legato alle proteine plasmatiche. 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 ¹⁴C, circa il 28% del farmaco non viene eliminato. Questo dato suggerisce che Donepezil e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per oltre 10 giorni.

Biotrasformazione/eliminazione:

Il donepezil cloridrato viene escreto immodificato nelle urine e viene metabolizzato dal sistema citocromo P450 in diversi metaboliti, dei quali non tutti sono stati identificati. In seguito alla somministrazione di una singola dose da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ¹⁴C, la radioattività plasmatica, espressa quale percentuale della dose somministrata, era principalmente presente sotto forma di donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-desmetildonepezil (11% - l'unico metabolita che presenta un'attività simile a quella del donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-o-desmetildonepezil (7%) e il coniugato glucuronide del 5-O-desmetildonepezil (3%).

Circa il 57% della radioattività totale somministrata è stata eliminata 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 sono le principali vie di eliminazione.

Non vi sono prove che suggeriscano che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti rientrino nel circolo 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 del donepezil cloridrato non è stata espressamente studiata nei soggetti anziani sani o nei pazienti con Alzheimer o con demenza vascolare. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie in questi pazienti corrispondono strettamente a quelle rilevate nei volontari giovani sani.

Pazienti con disfunzione epatica da media a moderata hanno mostrato un aumento della concentrazione allo stato stazionario di donepezil cloridrato; con AUC media del 48% e C_{max} 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 allo stato stazionario. Non sono stati osservati effetti clastogenici o altri effetti genotossici nel modello *in vivo* del micronucleo del topo. Gli studi di carcinogenesi a lungo termine, condotti 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 dosi 50 volte superiori alla massima dose impiegata nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Magnesio stearato
Idrossipropilcellulosa
Cellulosa microcristallina addizionata con silice
Rivestimento:

Destezil 5 mg compresse rivestite:

OPADRY bianco (ipromellosa, talco, titanio diossido (E171), macrogol 400)

Destezil 10 mg compresse rivestite:

OPADRY giallo (ipromellosa, talco, titanio diossido (E171), macrogol 400, ossido di ferro giallo (E172))

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio. Confezioni da 28 compresse rivestite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per lo smaltimento

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MDM S.p.A.
Viale Papiniano, 22/b
20123 Milano MI

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040394013 - " 5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL
040394025 - " 10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2012/ Aprile 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco