

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yasnor 5 mg compresse orodispersibili  
Yasnor 10 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Yasnor 5 mg: ogni compressa orodispersibile contiene 5,22 mg di donepezil cloridrato monoidrato, equivalente a 5 mg di donepezil cloridrato.

Yasnor 10 mg: ogni compressa orodispersibile contiene 10,43 mg di donepezil cloridrato monoidrato, equivalente a 10 mg di donepezil cloridrato.

Eccipienti con effetto noto:

	aspartame (E951)	glucosio	saccarosio	sorbitolo (E420)
Yasnor 5 mg	0,75 mg	0,30 mg	0,25 mg	0,02 mg
Yasnor 10 mg	1,50 mg	0,60 mg	0,50 mg	0,04 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili.

Compresse orodispersibili bianche, rotonde, con i bordi smussati.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Yasnor è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado da lieve a moderatamente grave.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

*Posologia*

*Adulti/Anziani*

Il trattamento viene iniziato con 5 mg al giorno (in monosomministrazione). Yasnor deve essere assunto per via orale, di sera, appena prima di coricarsi. La dose di 5 mg al giorno deve essere mantenuta per almeno un mese per consentire di valutare le prime risposte cliniche al trattamento e per poter raggiungere le concentrazioni allo stato stazionario di donepezil cloridrato. A seguito della valutazione clinica condotta dopo un mese di trattamento con 5 mg al giorno, la dose di Yasnor può essere aumentata a 10 mg al giorno (in monosomministrazione). La dose massima giornaliera consigliata è 10 mg. Dosi superiori a 10 mg al giorno non sono state studiate negli 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 accettate (ad esempio, DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil va iniziata solo se è disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale. La terapia di mantenimento può proseguire fino a quando vi è un beneficio terapeutico per il paziente. Il beneficio clinico di donepezil deve quindi essere regolarmente rivalutato. Quando l'effetto terapeutico non è più evidente, va presa in considerazione la sospensione della terapia. La risposta individuale al donepezil non può essere prevista.

Dopo l'interruzione della terapia, si è osservata una graduale riduzione degli effetti benefici di Yasnoro.

#### *Compromissione renale ed epatica*

Uno schema posologico simile può essere seguito per i pazienti con compromissione renale in quanto la clearance di donepezil cloridrato non è influenzata da tale condizione.

A causa di una possibile esposizione aumentata in caso di compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2), l'aumento della dose va effettuato in base alla tolleranza individuale. Non sono disponibili dati relativi a pazienti con compromissione epatica grave.

#### *Popolazione pediatrica*

L'uso di Yasnoro non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

#### *Modo di somministrazione*

La compressa deve essere posta sulla lingua per farla disintegrare prima di ingerirla con o senza acqua, secondo le preferenze del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità alla sostanza attiva, ai derivati della piperidina o uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

Non è stato studiato l'uso di donepezil nei pazienti affetti da demenza di Alzheimer grave, da altre forme di demenza o da altre forme di compromissione della memoria (ad esempio, deterioramento della funzione cognitiva correlato all'età).

*Anestesia:* Donepezil, in quanto inibitore della colinesterasi, può determinare sotto anestesia un aumento del rilassamento della muscolatura simile a quello causato dalla succinilcolina.

*Condizioni cardiovascolari:* A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere un effetto vagotonico sulla frequenza cardiaca (ad esempio, bradicardia). La possibilità di questa azione può essere particolarmente importante per i pazienti con "malattia del nodo del seno" o con altre condizioni della conduzione cardiaca sopraventricolare, come blocco senoatriale o atrioventricolare.

Sono stati segnalati casi di sincope e di convulsioni. Quando si esaminano questi pazienti si deve prendere in considerazione l'eventualità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate.

*Condizioni gastrointestinali:* I pazienti che sono maggiormente a rischio di sviluppo di ulcera, ad esempio quelli con una storia pregressa di ulcera o quelli in terapia concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. Tuttavia, gli studi clinici condotti con donepezil cloridrato non hanno evidenziato, rispetto al placebo, un aumento di incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

*Condizioni genitourinarie:* I colinomimetici possono causare ostruzione del flusso vescicale, sebbene ciò non sia stato osservato nel corso degli studi clinici condotti con donepezil.

*Condizioni neurologiche:* Convulsioni: si ritiene che i colinomimetici abbiano un certo potenziale nel causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, l'attività convulsiva può anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer.

I colinomimetici possono potenzialmente peggiorare o causare sintomi extrapiramidali.

*Sindrome Neurolettica Maligna:* Molto raramente, in associazione con donepezil, in particolare in pazienti trattati contemporaneamente anche con antipsicotici, è stata riferita sindrome neurolettica maligna (SNM), una condizione potenzialmente pericolosa per la vita e caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, coscienza alterata e livelli elevati di creatin fosfochinasi sierica. Segni ulteriori possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi che indicano SNM, o presenta febbre alta inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche di SNM, il trattamento deve essere interrotto.

*Condizioni polmonari:* A causa della loro azione colinomimetica, gli inibitori della colinesterasi vanno prescritti con cautela ai pazienti con una storia pregressa di asma o di pneumopatia ostruttiva.

Si deve evitare la somministrazione concomitante di Yasnor e di altri inibitori dell'acetilcolinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico.

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

#### Mortalità negli studi clinici sulla demenza vascolare

Sono stati condotti 3 studi clinici della durata di 6 mesi che hanno studiato individui corrispondenti ai criteri NINDS-AIREN per probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono concepiti per identificare i pazienti la cui demenza appare dovuta solo a cause vascolari e per escludere i pazienti con malattia di Alzheimer. Nel primo studio, le percentuali di mortalità erano 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 placebo. Nel secondo studio, le percentuali di mortalità erano 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 placebo. Nel terzo studio, le percentuali di mortalità erano 11/648 (1,7%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel gruppo placebo. La percentuale di mortalità per i 3 studi VaD associati nel gruppo trattato con donepezil cloridrato (1,7%) era numericamente più elevato rispetto al gruppo placebo (1,1%), tuttavia questa differenza non era statisticamente significativa. La maggioranza dei decessi in pazienti che assumevano donepezil cloridrato o il placebo sembravano derivare da diverse cause vascolari correlate, che potevano essere attese in questa popolazione anziana con malattia vascolare latente. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari non-fatali e fatali non ha mostrato alcuna differenza nella percentuale di insorgenza nel gruppo in trattamento con donepezil cloridrato rispetto al gruppo placebo.

Negli studi di gruppo sulla malattia di Alzheimer (n=4146) e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer erano raggruppati con altri studi sulla demenza inclusa la demenza vascolare (totale n=6888), la percentuale di mortalità nei gruppi placebo superava quella dei gruppi trattati con donepezil cloridrato.

Yasnor contiene:

- *Aspartame (E951)*

Contiene una fonte di fenilalanina. Può essere dannoso per i pazienti affetti da fenilchetonuria.

- *Glucosio (destrosio):*

I pazienti con raro malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

- *Saccarosio:*

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

- *Sorbitolo (E420):*

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Nell'uomo, donepezil cloridrato e/o qualsiasi dei suoi metaboliti non inibisce il metabolismo di

teofillina, warfarin, cimetidina o digossina. Il metabolismo di donepezil cloridrato non è influenzato dalla somministrazione contemporanea di digossina o cimetidina. Gli studi *in vitro* hanno mostrato che gli isoenzimi 3A4, ed in misura minore 2D6, del citocromo P450 sono coinvolti nel metabolismo del donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti *in vitro* mostrano che il ketoconazolo e la chinidina, rispettivamente inibitori del CYP3A4 e del 2D6, inibiscono il metabolismo di donepezil. Pertanto, questi ed altri inibitori del CYP3A4, come l'itraconazolo e l'eritromicina, e gli inibitori del CYP2D6, come la fluoxetina, possono inibire il metabolismo di donepezil. In uno studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo ha determinato un aumento del 30% circa delle concentrazioni medie di donepezil. Gli induttori enzimatici, come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcol, possono ridurre i livelli di donepezil. Dato che non si conosce l'entità di un effetto inibitorio o induttivo, tali associazioni di farmaci vanno utilizzate con cautela. Donepezil cloridrato interferisce potenzialmente con farmaci ad attività anticolinergica. È anche possibile che vi sia un'attività sinergica con un trattamento concomitante a base di medicinali quali la succinilcolina, altri farmaci bloccanti neuromuscolari o agonisti colinergici o beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

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

##### *Gravidanza*

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

Studi negli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni ma hanno mostrato una tossicità peri- e post-natale (vedere paragrafo 5.3. dati preclinici di sicurezza). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Yasnoron non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

##### *Allattamento al seno*

Il donepezil viene escreto nel latte di ratto. Non è noto se donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno e non ci sono studi sulle donne che allattano. Pertanto, le donne che assumono donepezil non devono allattare al seno.

##### *Fertilità*

In studi su animali non sono stati osservati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). In ogni caso non c'è un numero adeguato di dati riguardo agli effetti sulla fertilità nell'uomo.

#### **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 e sull'uso di macchinari.

La demenza può compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Inoltre, donepezil può causare affaticamento, capogiri e crampi muscolari, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aumenta la dose. Il medico curante deve valutare regolarmente la capacità dei pazienti che assumono donepezil di continuare a guidare veicoli o di operare su macchinari complessi.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati più comuni sono diarrea, crampi muscolari, affaticamento, nausea, vomito e insonnia.

Le reazioni avverse segnalate in più di un caso isolato sono elencate di seguito per classe di sistema d'organo e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $> 1/10.000, < 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>Classe Organo/Sistema</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>
<i>Infezioni e infestazioni</i>		Raffreddore comune			
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Anoressia			
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Allucinazioni** Agitazione** Comportamento aggressivo** Sogni anomali e incubi**			
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Sincope* Capogiri Insonnia	Convulsioni*	Sintomi extrapiramidali	Sindrome neurolettica maligna
<i>Patologie cardiache</i>			Bradicardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea Nausea	Vomito Malessere addominale	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
<i>Patologie epato-biliari</i>				Disfunzione epatica, inclusa epatite***	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Eruzione cutanea Prurito			
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</i>		Crampi muscolari			Rabdomiolisi ****
<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>			Incrementi minimi delle concentrazioni		

			sieriche della creatinichinasi muscolare		
<i>Traumi, avvelenamento e complicazioni procedurali</i>		Incidenti			

\*Nei pazienti studiati, in caso di sincope o convulsioni, va presa in considerazione la possibilità dell'insorgenza di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate (vedere paragrafo 4.4).

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

\*\*\*In caso di disfunzione epatica di eziologia sconosciuta, va presa in considerazione la sospensione del trattamento con donepezil.

\*\*\*\* La comparsa di rabdomiolisi è stata segnalata indipendentemente dalla sindrome neurolettica maligna e in stretta successione temporale con l'avvio della terapia a base di donepezil o con un aumento della dose.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

La dose letale media stimata di donepezil cloridrato dopo somministrazione di una dose singola orale nel topo e nel ratto è rispettivamente di 45 e 32 mg/kg, o approssimativamente 225 e 160 volte la dose massima consigliata nell'uomo di 10 mg al giorno. Sintomi di stimolazione colinergica dipendenti dalla dose sono stati osservati negli animali e includevano riduzione dell'attività motoria spontanea, posizione prona, andatura instabile, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazioni e abbassamento della temperatura corporea.

Il sovradosaggio da inibitori della colinesterasi può dare origine a crisi colinergiche caratterizzate da nausea grave, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. È possibile che si manifesti un progressivo indebolimento muscolare che può portare alla morte in caso di interessamento dei muscoli respiratori.

### Trattamento

Come per qualsiasi sovradosaggio, vanno adottate misure di supporto generali. Gli anticolinergici terziari quali l'atropina possono essere utilizzati come antidoto per un sovradosaggio da Yasnoro. Si raccomanda la somministrazione di atropina solfato endovena titolata per ottenere l'effetto desiderato: una dose iniziale tra 1,0 e 2,0 mg e.v. con un aggiustamento delle dosi successive in base alla risposta clinica. Sono state segnalate risposte atipiche della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca in seguito alla somministrazione contemporanea di altri colinomimetici e di anticolinergici quaternari quali il glicopirrolato. Non è noto se donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possano essere rimossi mediante dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale o emofiltrazione).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

### Meccanismo d'azione

Donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile dell'acetilcolinesterasi, la colinesterasi predominante nel cervello. *In vitro*, donepezil cloridrato è un inibitore 1000 volte più potente di questo enzima rispetto alla butirrilcolinesterasi, un enzima presente principalmente al di fuori del sistema nervoso centrale.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Demenza di Alzheimer

Nei pazienti con demenza di Alzheimer che hanno partecipato agli studi clinici, la somministrazione di dosi giornaliere singole di 5 mg o 10 mg di Yasnoro determinava un'inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi (misurata a livello delle membrane eritrocitarie) allo stato stazionario rispettivamente del 63,6% e del 77,3% quando misurata nella fase post-dose. Si è visto che l'inibizione da parte di donepezil cloridrato dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti è correlata a variazioni nell'ADAS-Cog, una scala sensibile che valuta aspetti selettivi delle funzioni cognitive. Non è stato studiato il potenziale di donepezil cloridrato di alterare il decorso della neuropatologia di base. Pertanto non è possibile ritenere che Yasnoro abbia un qualsiasi effetto sul progredire della malattia. L'efficacia del trattamento della demenza di Alzheimer con donepezil è stata valutata nell'ambito di quattro studi clinici controllati con placebo, 2 studi della durata di 6 mesi e 2 della durata di 1 anno. Negli studi clinici di 6 mesi, alla conclusione del trattamento con donepezil è stata effettuata un'analisi basata sulla combinazione di tre criteri di efficacia: l'ADAS-Cog (misurazione della performance cognitiva), la Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (CIBIC-Plus) (misurazione delle funzioni globali) e la subscale dell'Attività di Vita Quotidiana della Clinical Dementia Rating Scale (CDR) (misurazione dei rapporti sociali, delle attività domestiche e di svago e della cura personale).

I pazienti che soddisfacevano i criteri elencati qui di seguito sono stati definiti come responder al trattamento.

Risposta = Miglioramento nell'ADAS-Cog di almeno 4 punti

Nessun deterioramento nella CIBIC

Nessun deterioramento nella subscale dell'Attività di Vita Quotidiana della CDR.

	% di 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

Donepezil ha determinato un aumento statisticamente significativo dose-dipendente della percentuale di pazienti che sono stati classificati come responder al trattamento.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

I livelli plasmatici massimi vengono raggiunti circa 3-4 ore dopo la somministrazione orale. La concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva aumentano proporzionalmente alla dose. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore e la somministrazione di dosi ripetute in monosomministrazione giornaliera determina quindi un raggiungimento graduale dello stato stazionario. Lo stato stazionario approssimativo viene raggiunto entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e la correlata attività farmacodinamica presentano una variabilità minima nell'arco della giornata.

Il cibo non modificava l'assorbimento di donepezil cloridrato.

#### Distribuzione

Donepezil cloridrato si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche umane. Il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetil donepezil non è noto. Non sono disponibili dati definitivi sulla distribuzione di donepezil cloridrato nei vari tessuti corporei. Tuttavia, nell'ambito di uno studio di bilancio di massa condotto in volontari sani di sesso maschile, 240 ore dopo la somministrazione di una dose singola da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con  $^{14}\text{C}$ , circa il 28% del marcatore non era recuperato. Ciò suggerisce che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per più di 10 giorni.

#### Biotrasformazione/Eliminazione

Donepezil cloridrato viene sia escreto nelle urine in forma immodificata che metabolizzato dal sistema del citocromo P450 a metaboliti multipli che non sono ancora stati tutti identificati. In seguito alla somministrazione di una dose singola da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con  $^{14}\text{C}$ , la radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, era presente principalmente come donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-desmetil donepezil (11% - l'unico metabolita con attività simile a quella del donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetil donepezil (7%) e il coniugato glucuronide di 5-O-desmetil donepezil (3%). Il 57% circa della radioattività totale somministrata veniva riscontrato nelle urine (17% come donepezil immodificato), e il 14,5% veniva riscontrato nelle feci, suggerendo che la biotrasformazione e l'escrezione urinaria sono le principali vie di eliminazione. Non ci sono dati a supporto del ricircolo enteroepatico di donepezil cloridrato e/o di qualsiasi dei suoi metaboliti.

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

#### Altre popolazioni speciali

Il sesso, la razza e il tabagismo non influenzano in modo clinicamente significativo la concentrazione plasmatica di donepezil cloridrato. La farmacocinetica di donepezil non è stata formalmente studiata in soggetti anziani sani, in pazienti con l'Alzheimer né in pazienti con demenza vascolare. Tuttavia, i livelli plasmatici medi in questi pazienti corrispondevano molto da vicino a quelli di volontari giovani sani.

#### Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata presentavano un aumento della concentrazione di donepezil allo stato stazionario; l'AUC media del 48% e la  $C_{\text{max}}$  media del 39% (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il gran numero di studi sperimentali negli animali ha dimostrato che questo composto causa pochi effetti diversi dagli effetti farmacologici desiderati in linea con la sua azione di stimolatore colinergico (vedere paragrafo 4.9). Il donepezil non è mutagenico nei test di mutazione condotti su cellule di batteri e mammiferi. Sono stati osservati alcuni effetti clastogenici in vitro a concentrazioni chiaramente tossiche per le cellule e più di 3000 volte superiori alle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario. Non sono stati osservati né effetti clastogenici né altri effetti genotossici nel modello in vivo del micronucleo nel topo. Studi sulla carcinogenesi a lungo termine nel ratto e nel topo non hanno evidenziato potenziale oncogenico.

Donepezil cloridrato non ha avuto effetti sulla fertilità nel ratto e non era teratogeno nel ratto né nel coniglio, ma ha leggermente influenzato il numero di nati morti e la sopravvivenza dei cuccioli prematuri quando somministrato a ratti femmina gravide a dosi 50 volte superiori alla dose nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Lista degli eccipienti**



Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa, basso-sostituita  
Maltodestrina  
Destrosio  
Saccarosio  
Gomma arabica  
Sorbitolo (E420)  
Aroma banana  
Aspartame (E951)  
Calcio silicato  
Magnesio stearato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per tenere lontano dall'umidità.  
Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione e temperatura.

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

Blister (film in OPA/Al/PVC e foglio staccabile in PET/Al) con 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse orodispersibili in una scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 041796018 "5 mg compresse orodispersibili" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796020 "5 mg compresse orodispersibili" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796032 "5 mg compresse orodispersibili" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796044 "5 mg compresse orodispersibili" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796057 "5 mg compresse orodispersibili" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796069 "5 mg compresse orodispersibili" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796071 "5 mg compresse orodispersibili" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796083 "5 mg compresse orodispersibili" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796095 "5 mg compresse orodispersibili" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796107 "5 mg compresse orodispersibili" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796119 "10 mg compresse orodispersibili" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796121 "10 mg compresse orodispersibili" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al

AIC n. 041796133 “10 mg compresse orodispersibili” 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796145 “10 mg compresse orodispersibili” 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796158 “10 mg compresse orodispersibili” 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796160 “10 mg compresse orodispersibili” 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796172 “10 mg compresse orodispersibili” 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796184 “10 mg compresse orodispersibili” 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796196 “10 mg compresse orodispersibili” 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al  
AIC n. 041796208 “10 mg compresse orodispersibili” 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/PET/Al

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

Data di prima autorizzazione: 07/06/2012

Data dell’ultimo rinnovo:

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

Agenzia Italiana del Farmaco