

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Donepezil ratiopharm 5 mg compresse rivestite con film
Donepezil ratiopharm 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di donepezil cloridrato pari a 4.56 mg di donepezil.
Eccipienti: ogni compressa rivestita con film contiene 79.6 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di donepezil cloridrato, pari a 9.12 mg di donepezil.
Eccipienti: ogni compressa rivestita con film contiene 159.2 mg di lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

5 mg: compressa bianca o quasi bianca, rotonda, biconvessa e rivestita con film.

10 mg: compressa giallo-marrone, rotonda, biconvessa e rivestita con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti /Pazienti anziani:

Il trattamento iniziale è di 5 mg/die (monosomministrazione giornaliera). Donepezil ratiopharm deve essere assunto la sera, prima di coricarsi. Il trattamento a 5 mg/die deve essere continuato per almeno un mese per poter valutare la risposta clinica al trattamento e consentire il raggiungimento delle concentrazioni dello steady-state di donepezil cloridrato. Dopo un mese di trattamento di Donepezil ratiopharm 5 mg/die, ed in seguito ad una valutazione clinica, la dose può essere aumentata a 10 mg/die (monosomministrazione giornaliera).

La dose massima giornaliera raccomandata è di 10 mg al giorno. Non sono stati effettuati studi clinici con dosaggi giornalieri superiori a questo.

Per posologie per cui non è possibile utilizzare questo dosaggio, sono disponibili altri dosaggi di questo farmaco.

Dopo l'interruzione del trattamento con Donepezil ratiopharm si è registrata una graduale diminuzione degli effetti benefici.

Insufficienza renale ed epatica:

Lo stesso schema posologico può essere applicato ai pazienti affetti da insufficienza renale in quanto la clearance del donepezil cloridrato non viene modificata in questi pazienti.

Poiché nei pazienti affetti da insufficienza epatica di grado lieve- moderato può verificarsi una maggiore esposizione al farmaco (vedere paragrafo 5.2) l'incremento della dose deve essere effettuato in base alla tollerabilità individuale.

Non esistono dati su pazienti affetti da grave insufficienza epatica.

Bambini e adolescenti:

Donepezil ratiopharm non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

4.3 Controindicazioni

Donepezil ratiopharm è controindicato nei pazienti ipersensibili al donepezil cloridrato, ai derivati della piperidina o ad uno qualsiasi degli eccipienti del farmaco.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza da Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in conformità alla classificazione standard delle malattie (come per es. DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil deve essere iniziata solo se è disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco.

Il trattamento di mantenimento può prolungarsi fino a quando esiste un beneficio terapeutico per il paziente e pertanto, il beneficio clinico di donepezil deve essere rivalutato regolarmente. Quando l'effetto terapeutico non è più evidente deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento. La risposta individuale al trattamento non può essere prevista. Non sono stati effettuati studi sull'uso di donepezil in casi di grave demenza da Alzheimer, di altri tipi di demenza o di disturbi in genere della memoria (per es. declino cognitivo relativo all'età).

Anestesia: Donepezil, in quanto inibitore della colinesterasi, può aumentare nei pazienti sotto anestesia il 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 (es. bradicardia). Questo può essere particolarmente rilevante nei pazienti affetti dalla "malattia del nodo del seno" o da altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare, come blocco atrioventricolare o seno atriale.

Sono stati segnalati casi di perdita di coscienza e convulsioni. Nell'esaminare questi pazienti deve essere considerata la possibilità di un disturbo alla conduzione cardiaca o di pause sinusali prolungate.

Disturbi gastrointestinali: I pazienti che presentano un elevato rischio di sviluppare ulcere, come ad esempio quelli con una storia di ulcera o quelli in terapia concomitante con farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS) devono essere monitorati con attenzione per l'insorgenza di eventuali sintomi.

Tuttavia gli studi clinici condotti con donepezil non hanno evidenziato, rispetto al placebo, un aumento di incidenza degli episodi sia di ulcera peptica che di sanguinamento gastrointestinale.

Disturbi genito-urinari: I farmaci colinomimetici possono causare ostruzione del flusso urinario, sebbene questo non sia stato osservato negli studi clinici condotti con donepezil.

Disturbi neurologici: Convulsioni; i farmaci colinomimetici possono causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, gli attacchi convulsivi possono anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer. I farmaci colinomimetici possono potenzialmente aggravare o indurre sintomi extra piramidali.

Disturbi polmonari: A causa della loro azione colinomimetica gli inibitori dell'acetilcolinesterasi devono essere prescritti con cautela nei pazienti con una storia di asma o con una malattia polmonare ostruttiva. La somministrazione concomitante di donepezil con altri inibitori dell'acetilcolinesterasi, o altri agonisti o antagonisti del sistema colinergico deve essere evitata.

Grave insufficienza epatica: Non vi sono dati disponibili su pazienti affetti da grave insufficienza epatica.

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

Mortalità negli Studi Clinici sulla Demenza Vascolare:

Sono stati condotti tre studi clinici, ognuno della durata di sei mesi, su pazienti che rientravano nei criteri NINDS-AIREN, al fine di valutare probabili o possibili casi di demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stabiliti per identificare quei pazienti la cui demenza sembra essere dovuta solo a cause di carattere vascolare, escludendo dunque quelli affetti dalla malattia di Alzheimer.

Nel primo studio, il tasso di mortalità è stato di 2/198 (1%) 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 il tasso di mortalità è stato di 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 il tasso di mortalità è stato di 11/648 (1.7%) nel gruppo trattato con donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel gruppo trattato con il placebo.

Combinando i risultati dei tre studi VaD il tasso di mortalità nel gruppo di donepezil cloridrato (1.7%) è stato numericamente più elevato rispetto al gruppo placebo (1.1%); tuttavia questa differenza non era statisticamente significativa.

La maggior parte dei decessi nei pazienti a cui è stato somministrato sia il donepezil cloridrato che il placebo sembrano risultare da varie cause vascolari, prevedibili nella popolazione anziana (affetta da malattie vascolari). Un'analisi di tutti gli eventi vascolari gravi, fatali e non fatali, non ha mostrato una differenza nel tasso di occorrenza tra il gruppo trattato con donepezil cloridrato rispetto al 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 (totale n=6888), si è notato che il tasso di mortalità nel gruppo trattato con placebo era numericamente superiore a quello del gruppo trattato con donepezil cloridrato.

4.5 Interazione 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 è influenzato dalla concomitante somministrazione di digossina o cimetidina.

Gli studi *in vitro* hanno mostrato che l'isoenzima 3A4 del citocromo P450 e, in minor misura, il 2D6 sono implicati nel metabolismo del donepezil. Gli studi sull'interazione del farmaco effettuati *in vitro* hanno mostrato che il ketonazolo e la chinidina, inibitori rispettivamente di CYP3A4 e 2D6, inibiscono il metabolismo del donepezil. Pertanto questi ed altri inibitori di CYP3A4 come l'itraconazolo e l'eritromicina, e inibitori di CYP2D6, come la fluoxetina, possono inibire il metabolismo di donepezil.

In uno studio effettuato su volontari sani si è osservato che il ketonazolo ha aumentato la concentrazione media di donepezil di circa il 30%.

Gli induttori enzimatici, come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcool possono ridurre i livelli di donepezil. Dato che non si conosce l'entità di un effetto inibitore o induttivo, la somministrazione di questi farmaci deve essere effettuata con cautela.

Donepezil cloridrato può interferire con altri farmaci aventi attività anticolinergica. Si può verificare anche un'attività sinergica se il trattamento avviene in concomitanza con altri medicinali come la succinilcolina,

agenti bloccanti neuromuscolari, agonisti colinergici o agenti betabloccanti che possono influire sulla conduzione cardiaca.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza:

Non esistono dati sufficienti circa l'uso di donepezil cloridrato in gravidanza. Studi condotti sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni ma hanno mostrato una tossicità peri e post natale (vedere sezione 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Donepezil cloridrato non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Allattamento:

Donepezil cloridrato è escreto nel latte dei ratti. Non è noto se sia escreto nel latte materno in quanto non sono stati effettuati studi su donne che allattano. Pertanto donne che assumono Donepezil cloridrato non devono allattare.

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

Donepezil cloridrato altera in modo trascurabile o lieve la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Il morbo di Alzheimer può compromettere la capacità di guidare e di usare macchinari. Inoltre il donepezil può causare affaticamento, capogiri e crampi muscolari, soprattutto nella fase iniziale del trattamento e quando si aumenta il dosaggio. Il medico che ha in cura un paziente affetto da Alzheimer deve valutare costantemente la capacità del paziente di continuare a guidare o usare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

Le più comuni reazioni avverse sono diarrea, crampi muscolari, mal di testa, affaticamento, nausea, vomito ed insonnia.

Le reazioni avverse, segnalate in più di un singolo caso, sono elencate nella tabella qui di seguito, suddivise per classe sistemica organica e frequenza. Le frequenze sono definite: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

Classe sistema-organica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		Comune raffreddore		
<i>Alterazioni del metabolismo e della nutrizione</i>		Anoressia		
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Allucinazioni ** Agitazione ** Comportamento aggressivo **		
<i>Alterazioni del sistema nervoso</i>		Sincope* Capogiri Insonnia	Convulsioni*	Sintomi extrapiramidali
<i>Alterazioni cardiache</i>			Bradocardia	Blocco seno atriale Blocco atrioventricolare
<i>Alterazioni gastrointestinali</i>	Diarrea Nausea	Vomito Dolori addominali	Emorragia gastrointestinale Ulcera gastrica e	

			duodenale	
<i>Alterazioni epatobiliari</i>				Disfunzione epatica, inclusa epatite ***
<i>Alterazioni della cute e dei tessuti sottocutanei</i>		Rash Prurito		
<i>Alterazioni del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Crampi muscolari		
<i>Alterazioni renali e del sistema urinario</i>		Incontinenza urinaria		
<i>Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione</i>	Mal di testa	Affaticamento Dolore		
<i>Esami Diagnostici</i>			Incrementi minimi nelle concentrazioni sieriche della creatin chinasi muscolare	
<i>Infortunio, avvelenamento e complicazioni procedurali</i>		Incidenti		

* nell'analisi di pazienti che hanno sperimentato episodi di convulsioni o sincope bisogna considerare la possibilità di un arresto cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere sezione 4.4).

** I casi di allucinazione, agitazione e comportamento aggressivo si sono risolti con una riduzione del dosaggio o con la sospensione della terapia.

*** In caso di disfunzione epatica sconosciuta, si deve considerare la sospensione di donepezil cloridrato

4.9 Sovradosaggio

E' stata stimata una dose singola letale media di farmaco in topi e ratti pari rispettivamente a 45 e 32 mg/kg; tale dose corrisponde a circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, pari a 10 mg/die. Nel corso di studi condotti sugli animali sono stati osservati 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 e abbassamento della temperatura corporea.

Il sovradosaggio con gli inibitori della colinesterasi può causare crisi colinergiche caratterizzate da nausea persistente, vomito, aumento della salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. Si può inoltre verificare un aumento della debolezza muscolare che, in presenza di un coinvolgimento della muscolatura respiratoria, può provocare il decesso.

Come per tutti i casi di sovradosaggio devono essere applicate delle misure generali di supporto. Gli anticolinergici terziari (per es. atropina) possono essere usati come antidoto in caso di sovradosaggio. 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 EV con un aggiustamento dei dosaggi successivi in base alla risposta clinica.

Si sono verificate risposte atipiche della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca quando altri colinomimetici sono stati somministrati in concomitanza agli anticolinergici quaternari come glicopirrolato. Non esistono dati circa l'efficacia della dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale o emofiltrazione) nell'eliminare il donepezil cloridrato e / o i suoi metaboliti.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaco anti-demenza, anticolinesterasi.

Codice ATC: N06DA02

Donepezil cloridrato è un inibitore specifico e reversibile della acetilcolinesterasi, la colinesterasi maggiormente presente nel cervello. Donepezil cloridrato inibisce questo enzima con una potenza *in vitro* 1000 volte quella della butirilcolinesterasi, enzima presente principalmente al di fuori del sistema nervoso centrale.

Nei pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer che hanno preso parte agli studi clinici, la somministrazione di singole dosi di 5 e 10 mg di donepezil cloridrato ha determinato una inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi allo steady-state (misurata nelle membrane degli eritrociti) rispettivamente del 63.6% e del 77.3% , quando misurato dopo la somministrazione della dose.

È stato osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti, in seguito alla somministrazione di donepezil cloridrato, è correlata alle variazioni registrate dalla scala ADAS-Cog (una scala sensibile che esamina gli aspetti della funzione cognitiva). La capacità di donepezil cloridrato di alterare il decorso della neuropatologia non è stata studiata; pertanto non è noto se donepezil abbia degli effetti sulla progressione della malattia.

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

L'analisi degli studi clinici della durata di 6 mesi è stata fatta basandosi su una combinazione di tre criteri di efficacia: ADAS-Cog (scala usata per misurare la performance cognitiva), Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (CIBIC – scala usata per la misurazione delle funzioni globali) e e Activities of Daily Living Subscale della Clinical Dementia Rating Scale (scala usata per la misurazione dei rapporti interpersonali e sociali, delle attività domestiche, degli hobby e della cura personale).

Sono stato definiti pazienti che hanno risposto al trattamento, tutti coloro che sono rientrati nei criteri qui di seguito elencati:

Criterio = Miglioramento di ADAS-Cog di almeno quattro punti

Nessun deterioramento di CIBIC

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

	Popolazione (% di risposta)	
	Intero gruppo trattato (con l'intenzione di essere trattati) n=365	Pazienti valutati 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 prodotto un aumento statisticamente significativo e dose dipendente del numero di pazienti considerati rispondenti alla terapia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I massimi livelli plasmatici sono raggiunti approssimativamente 3 o 4 ore dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche e l'area sotto la curva (AUC) si innalzano in proporzione alla dose. L'emi-vita di eliminazione è di circa 70 ore; pertanto la somministrazione di singole dosi giornaliere consente di raggiungere gradualmente lo steady-state.

Lo steady-state è raggiunto circa tre settimane dopo l'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo steady state le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e le attività farmacodinamiche ad esse correlate presentano una variazione nel corso della giornata. Il cibo non influisce l'assorbimento di donepezil cloridrato.

Distribuzione

Donepezil cloridrato è per il 95% legato alle proteine plasmatiche. Non è noto il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetildonepezil. La distribuzione del donepezil cloridrato nei vari tessuti del corpo umano non è stata studiata in maniera definitiva. Tuttavia, in uno studio 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 C¹⁴, circa il 28% del farmaco non era stato recuperato. Questo suggerisce dunque che il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per più di 10 giorni.

Metabolismo/Escrezione

Donepezil cloridrato è escreto immodificato nelle urine e metabolizzato dal sistema citocromo P450 in diversi metaboliti, sebbene questi non siano stati tutti identificati. In seguito alla somministrazione di una singola dose da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con C¹⁴, la radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, era principalmente presente sotto forma di donepezil cloridrato immutato (30%), 6-O-desmetil donepezil (11% - l'unico metabolita che presenta un'attività simile al donepezil cloridrato), donepezil - cis - N-ossido (9%), 5-O-desmetil donepezil (7%) e il coniugato glucuronide del 5-O-desmetildonepezil (3%).

Circa il 57% della radioattività totale somministrata è escreto nelle urine (17% come donepezil immodificato) e 14.5% nelle feci, suggerendo pertanto che le principali vie di eliminazione del farmaco sono la biotrasformazione e l'escrezione urinaria. Non c'è evidenza che suggerisca che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti rientrano in circolo a livello enteroepatico.

Le concentrazioni plasmatiche di donepezil diminuiscono con una emi-vita di circa 70 ore.

Il sesso, la razza e il fumo non influiscono in modo clinicamente significativo le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La farmacocinetica del donepezil su pazienti anziani sani e su pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer non è stata studiata in modo sistematico. Tuttavia le concentrazioni plasmatiche medie in questi pazienti sono simili a quelle riscontrate nei giovani volontari sani.

Pazienti affetti da insufficienza epatica lieve o moderata sono stati caratterizzati da un aumento delle concentrazioni steady-state di donepezil; AUC media di 48% e C_{max} media di 39% (vedere sezioni 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli ampi studi effettuati sugli animali da esperimento hanno dimostrato che questo composto causa un numero esiguo di effetti diversi da quelli che rientrano negli effetti farmacologici del farmaco, coerenti con la sua azione di stimolatore colinergico (vedere sezione 4.9). Donepezil non ha prodotti effetti mutageni nei test di mutazione condotti sulle cellule dei batteri e dei mammiferi.

Sono stati osservati *in vitro* alcuni effetti clastogenici a concentrazioni chiaramente tossiche per le cellule e oltre 3000 volte maggiori le concentrazioni plasmatiche allo steady-state.

Negli studi effettuati nei modelli *in vivo* del micronucleo dei topi, non sono stati osservati effetti clastogenici o altri effetti genotossici. Gli studi di carcinogenesi a lungo termine, condotti sia su ratti sia su topi, non hanno evidenziato un potenziale oncogeno.

Donepezil cloridrato non ha avuto nessun effetto sulla fertilità dei ratti e non sono stati rilevati effetti teratogeni nei ratti e nei conigli, mentre ha avuto un lieve effetto sul numero dei nati morti e sulla

sopravvivenza dei neonati prematuri quando è stato somministrato a ratte gravide con dosaggi 50 volte superiori alla massima dose impiegata nell'uomo (vedere sezione 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Il nucleo della compressa contiene:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Il film di rivestimento contiene:

Biossido di titanio (E171)
Ipromellosa
Macrogol 400
Le compresse da 10 mg contengono anche ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Questo farmaco non richiede condizioni speciali di conservazione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister (Alluminio, OPA/ALU/PVC) di 7, 28, 30, 50 x 1 (unità di dosaggio), 56, 60, 98, 100 e 120 compresse.

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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse, 3 - 89079 Ulm (Germania)

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

"5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072012/M
"5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072024/M
"5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072036/M
"5 mg compresse rivestite con film" 50x1 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072048/M
"5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc 041072051/M

"5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072063/M
"5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072075/M
"5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072087/M
"5 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072099/M
"10 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072101/M
"10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072113/M
"10 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072125/M
"10 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072137/M
"10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072149/M
"10 mg compresse rivestite con film" 50x1 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072152/M
"10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072164/M
"10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072176/M
"10 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister Al/Opa/Al/Pvc AIC 041072188/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GU n 296 del 21/12/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B CONDIZIONI PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema farmacovigilanza

Il Titolare AIC assicura che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 2.2 datata Ottobre 2007, presentata nel modulo 1.8.1 della domanda all'autorizzazione all'immissione in commercio, è in atto e funzionante sia prima che durante la commercializzazione del medicinale sul mercato.

Risk management Plan

Il richiedente non ha fornito nessun Risk Management Plan dato che il farmaco è un farmaco generico per il quale

- Nessuna informazione sulla sicurezza è stato identificato per il medicinale di riferimento
- Nessuna informazione sulla sicurezza è emersa correntemente attraverso la procedura ai sensi dell'articolo 31 secondo la Direttiva 2001/83/CE come emendato o discusso dalla Pharmacovigilance Working Party
- Nessun Stato Membro ha sollevato ulteriori maggiori informazioni sulla sicurezza.

PSURs

La tabella proposta degli PSUR per entrambi i dosaggi segue la tabella dello PSUR del prodotto di riferimento – EU-HBD 30-11-1996 con il Regno Unito quale P-RMS.