

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Yasnal 5 mg compresse rivestite con film
Yasnal 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Yasnal 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di donepezil cloridrato (come monoidrato), equivalenti a 4,56 mg di donepezil.

Yasnal 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di donepezil cloridrato (come monoidrato), equivalenti a 9,12 mg di donepezil.

Eccipienti con effetto noto:

	5 mg	10 mg
Lattosio (mg)	79,18	158,35

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse da 5 mg: compresse rivestite con film da bianche a quasi bianche, rotonde, diametro circa 7 mm, biconvesse.

Compresse da 10 mg: compresse rivestite con film giallo-brune, rotonde, diametro circa 9 mm, biconvesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Yasnal 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/die (in monosomministrazione). La dose di 5 mg/die 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 e per consentire di valutare gli effetti del trattamento. A seguito della valutazione clinica condotta dopo un mese di trattamento con 5 mg/die, la dose di Yasnal può essere aumentata a 10 mg/die (in monosomministrazione). La dose massima giornaliera raccomandata è 10 mg. Negli studi clinici non sono state studiate dosi superiori a 10 mg/die.

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 cloridrato 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 donepezil.

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 Yasnal non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Modo di somministrazione

Yasnal deve essere assunto per via orale, di sera, appena prima di coricarsi.

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

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: E' probabile che donepezil, in quanto inibitore della colinesterasi, amplifichi il rilassamento della muscolatura simile a quello causato dalla succinilcolina sotto anestesia.

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

Sono stati riferiti casi di sincope e convulsioni. Nelle indagini su questi pazienti deve essere presa in considerazione la possibilità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate.

Condizioni gastrointestinali: I pazienti ad aumentato rischio di sviluppo di ulcera, ad es. quelli con una storia di ulcera o quelli in terapia concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), devono essere attentamente monitorati per eventuali sintomi. Tuttavia, gli studi clinici condotti con donepezil non hanno mostrato un aumento di incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale rispetto al placebo.

Sistema urogenitale: Benché non sia stato osservato negli studi clinici su donepezil, i colinomimetici possono causare ostruzione nell'efflusso dalla vescica.

Condizioni neurologiche: Convulsioni. Si ritiene che i colinomimetici possano potenzialmente causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, l'attività convulsiva può anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer.

I colinomimetici possono potenzialmente esacerbare o causare sintomi extrapiramidali.

Sindrome neurolettica maligna: molto raramente, in associazione con donepezil, in particolare in pazienti

trattati contemporaneamente anche con antipsicotici, è stata segnalata 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 devono essere prescritti con attenzione, in pazienti con una storia di asma o pneumopatia ostruttiva.

La somministrazione di Yasnal in concomitanza con altri inibitori della acetilcolinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico deve essere evitata.

Compromissione epatica grave: Non ci sono dati relativi a pazienti con compromissione epatica grave.

Mortalità negli studi clinici sulla demenza vascolare

I tre studi clinici della durata di 6 mesi sono stati condotti studiando soggetti che soddisfacevano i criteri NINDS-AIREN per probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stati elaborati per identificare i pazienti la cui demenza appare 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%) con donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) con donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) con il placebo. Nel secondo studio i tassi di mortalità sono stati 4/208 (1,9%) con donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) con donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) con placebo. Nel terzo studio i tassi di mortalità sono stati 11/648 (1,7%) con donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) con placebo. Il tasso di mortalità per i tre studi VaD combinati nel gruppo con donepezil cloridrato (1,7%) era numericamente superiore rispetto al gruppo placebo (1,1%); tuttavia, questa differenza non è stata statisticamente significativa. La maggioranza dei decessi nei pazienti che prendevano donepezil cloridrato o placebo appaiono derivare da varie cause vascolari correlate, che potevano essere previste in questa popolazione anziana con malattia vascolare di base. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari gravi fatali e non fatali non ha mostrato differenze nel tasso di insorgenza nel gruppo di donepezil cloridrato rispetto al placebo.

Negli studi di gruppo su malattia di Alzheimer (n=4146) e quando questi studi su malattia di Alzheimer sono stati raggruppati con altri studi sulla demenza inclusi studi sulla demenza vascolare (totale n=6888), il tasso di mortalità nei gruppi placebo superava numericamente quella dei gruppi con donepezil cloridrato.

Yasnal contiene lattosio.

I pazienti affetti da problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Nell'uomo il donepezil cloridrato e/o alcuni dei suoi metaboliti non inibiscono 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 del citocromo P450 3A4 e in misura minore 2D6, partecipano al metabolismo del donepezil. Studi di interazione farmacologica *in vitro* mostrano che ketoconazolo e chinidina, rispettivamente inibitori di CYP3A4 e 2D6, inibiscono il metabolismo di donepezil. Pertanto questi e altri inibitori di CYP3A4, come la itraconazolo ed eritromicina, e inibitori di CYP2D6, come la fluoxetina, possono inibire il metabolismo di donepezil. In uno studio su volontari sani, il ketoconazolo ha determinato un aumento medio di circa il 30% delle concentrazioni di donepezil. Induttori enzimatici, come la rifampicina, fenitoina, carbamazepina e l'alcol possono ridurre i livelli di

donepezil. Poiché l'importanza di un effetto di inibizione o di induzione non è nota, queste associazioni di farmaci devono essere utilizzate con attenzione. È possibile che donepezil cloridrato interferisca con medicinali con attività colinergica. È possibile anche 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.

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

Allattamento al seno

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 condotti su animali, non sono stati osservati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, non ci sono dati adeguati rispetto agli effetti sulla fertilità dell'uomo.

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

Il donepezil cloridrato 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, il donepezil può indurre 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 in terapia con donepezil di continuare a guidare veicoli o di operare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi 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 secondo la classificazione per organi e sistemi e per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), molto raro ($< 1/10,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per Organi e Sistemi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni e infestazioni		Raffreddore comune			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni** Agitazione** Comportamento aggressivo** Sogni anormali e incubi**			
Patologie del sistema nervoso		Sincope* Capogiri Insonnia	Convulsioni*	Sintomi extrapiramidali	Sindrome neurolettica maligna

Patologie cardiache			Bradycardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Malessere addominale	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie epatobiliari				Disfunzione epatica, inclusa epatite***	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa		Crampi muscolari			Rabdomiolisi ****
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore			
Esami diagnostici			Incrementi minimi delle concentrazioni sieriche della creatinina muscolare		
Traumi, avvelenamento e complicazioni procedurali		Incidenti			

*Nei pazienti studiati, in caso di sincope o convulsioni, deve essere 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, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con donepezil.

****La rabdomiolisi è stata riscontrata indipendentemente dalla sindrome neurolettica maligna e in stretta associazione temporale con donepezil all'inizio o all'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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

La dose letale media valutata di donepezil cloridrato in seguito a somministrazione di una dose singola nei topi e nei ratti è rispettivamente 45 e 32 mg/kg, o di circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo che è di 10 mg al giorno. Negli animali sono stati osservati segni di stimolazione colinergica correlati alla dose che includevano riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, andatura barcollante, lacrimazione, convulsioni cloniche, respirazione depressa, salivazione, miosi, fascicolazione e temperatura superficiale corporea più bassa.

Il sovradosaggio con inibitori della colinesterasi può causare crisi colinergiche caratterizzate da grave nausea, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, respirazione depressa, collasso e convulsioni. È possibile un aumento della debolezza muscolare, che può causare morte in caso di interessamento dei muscoli respiratori.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate misure di supporto. Gli anticolinergici terziari quali l'atropina possono essere utilizzati come antidoto per il sovradosaggio di Yasnal. Si raccomanda l'atropina solfata per endovena titolata per ottenere l'effetto desiderato: una dose iniziale di 1,0-2,0 mg e.v. con dosi successive in base alla risposta clinica. Sono state riferite risposte atipiche nella pressione arteriosa e nella frequenza cardiaca con altri colinomimetici quando vengono somministrati in concomitanza con anticolinergici quaternari quali glicopirrolato. Non è noto se donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possano essere rimossi tramite 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 malattia di Alzheimer che hanno partecipato agli studi clinici, la somministrazione di dosi giornaliere singole di 5 mg o 10 mg di Yasnal determinava un'inibizione allo stato stazionario dell'attività dell'acetilcolinesterasi (misurate nelle membrane eritrocitarie) rispettivamente del 63,6% e del 77,3% misurati dopo la somministrazione della dose. È stato dimostrato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti da parte di donepezil cloridrato è correlata a variazioni nella ADAS-Cog (scale of assessment of "Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognition"), una scala sensibile che esamina 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 donepezil abbia un qualsiasi effetto sul progredire della malattia.

L'efficacia del trattamento 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 subscala 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 nella ADAS-Cog di almeno 4 punti
Nessun deterioramento nella CIBIC
Nessun deterioramento nella subscala 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 giudicati come responder al trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I livelli plasmatici massimi vengono raggiunti circa 3-4 ore dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche e l'area sotto la curva aumentano in proporzione alla dose. L'emivita terminale di disposizione è di circa 70 ore, pertanto la somministrazione di dosi multiple singole giornaliere produce un approccio graduale allo stato stazionario. Lo stato stazionario approssimativo viene raggiunto entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di donepezil cloridrato e l'attività farmacodinamica correlata mostrano scarsa variabilità nel corso della giornata.

Il cibo non influisce sull'assorbimento di donepezil cloridrato.

Distribuzione

Nell'uomo donepezil cloridrato si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche. Il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetil donepezil non è noto. La distribuzione di donepezil cloridrato nei vari tessuti corporei non è stata definitivamente studiata. 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}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 escreto sia intatto che metabolizzato nelle urine tramite il sistema del citocromo

P450 a metaboliti multipli, i quali non sono stati tutti identificati. In seguito a somministrazione di una dose singola di 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ^{14}C , la radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, era presente principalmente come donepezil cloridrato intatto (30%), 6-O-desmetil donepezil (11% - il solo metabolita che mostra un'attività simile a quella del donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetil donepezil (7%) e il coniugato glucuronico di 5-O-desmetil donepezil (3%). Circa il 57% della radioattività totale somministrata veniva recuperata nelle urine (17% come donepezil immodificato) e il 14,5% veniva recuperato nelle feci. Ciò suggerisce che la biotrasformazione e l'escrezione urinaria sono le principali vie di eliminazione. Non c'è evidenza che suggerisca una ricircolazione enteroepatica di donepezil cloridrato e/o dei suoi metaboliti.

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

Altre popolazioni speciali

Il sesso, la razza e il tabagismo non influenzano in modo clinicamente significativo le concentrazioni plasmatiche 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 nei 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 delle concentrazioni di donepezil allo stato stazionario; l'AUC media del 48% e la C_{\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 3.000 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

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento:

Titanio diossido (E171)
Ipromellosa 5cp
Macrogol 400
Ossido di ferro giallo (E172) – solo nelle compresse da 10 mg

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/OPA/Al/PVC

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film, in una scatola.

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. 040896019 - "5 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896021 - "5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896033 - "5 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896045 - "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896058 - "5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896060 - "5 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896072 - "5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896084 - "5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896096 - "5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896108 - "5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896110 - "5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896122 - "10 mg compresse rivestite con film" 7 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896134 - "10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896146 - "10 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896159 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896161 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896173 - "10 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896185 - "10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896197 - "10 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896209 - "10 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896211 - "10 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896223 - "10 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896235 - "5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896247 - "5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896250 - "10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC
AIC n. 040896262 - "10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/05/2012

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco