

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di donepezil cloridrato, equivalenti a 4,56 mg di donepezil.

Eccipiente:

circa 75,35 mg di lattosio/compressa rivestita con film.

Ogni compressa contiene 10 mg di donepezil cloridrato, equivalenti a 9,12 mg di donepezil.

Eccipiente:

circa 150,71 mg di lattosio/compressa rivestita con film.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Donepezil Pensa 5 mg: compresse bianche, rotonde, rivestite con film del diametro di circa 7,5 mm.

Donepezil Pensa 10 mg: compresse bianche, rotonde, rivestite con film del diametro di circa 9,3 mm, con una linea di incisione su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Donepezil Pensa compresse rivestite con film è indicato per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti/Anziani

Il trattamento viene iniziato con 5 mg al giorno (in monosomministrazione). 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 *donepezil cloridrato* 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 Donepezil Pensa.

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 Donepezil Pensa è sconsigliato nei bambini.

Via e metodo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai derivati della piperidina o uno qualsiasi degli eccipienti.

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: sotto anestesia, donepezil cloridrato, in quanto inibitore della colinesterasi, può determinare 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 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 urinario, 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.

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 donepezil cloridrato e di altri inibitori della 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 tre studi clinici della durata di 6 mesi che valutavano dei soggetti che rientravano nei criteri NINDS-AIREN per probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stati definiti per identificare quei pazienti la cui demenza sembra essere dovuta esclusivamente a cause vascolari e per escludere i pazienti con malattia di Alzheimer. Nel primo studio, il tasso di mortalità era di 2/198 (1,0%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) nel gruppo placebo. Nel secondo studio, il tasso di mortalità era di 4/208 (1,9%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg, 3/215 (1,4%) nel gruppo donepezil cloridrato 10 mg e 1/193 (0,5%) nel gruppo placebo. Nel terzo studio, il tasso di mortalità era di 11/648 (1,7%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel gruppo placebo. Per i tre studi sulla VaD combinati, il tasso di mortalità nel gruppo donepezil cloridrato (1,7%) era numericamente maggiore rispetto al gruppo placebo (1,1%), ma la differenza non era statisticamente significativa. Gran parte dei decessi nei pazienti che assumevano o donepezil cloridrato o il placebo sembrano essere una conseguenza di varie cause a correlazione vascolare, il che è prevedibile in una simile popolazione anziana con malattia cardiaca di base. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari gravi fatali e non fatali non ha evidenziato alcuna differenza di frequenza tra il gruppo donepezil cloridrato ed il gruppo placebo.

Negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n=4146), e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati raggruppati con altri studi sulla demenza compresi gli studi sulla demenza vascolare (n totale=6888), il tasso di mortalità nel gruppo trattato con placebo era numericamente maggiore rispetto al gruppo trattato con donepezil cloridrato.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

La sindrome neurolettica maligna (SNM) è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita ed è caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione della coscienza ed elevati livelli di creatinfosfochinasi nel siero; ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. La SNM 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 SNM, il trattamento deve essere interrotto.

Intolleranza al lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con deficit della Lapp lattasi o con malassorbimento del glucosio-galattosio 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 dimostrano 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 farmaci quali la succinilcolina, altri farmaci bloccanti neuromuscolari o agonisti colinergici o beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

4.6 Gravidanza, allattamento e fertilità

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). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

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

Allattamento

Donepezil Pensa 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

Donepezil non ha influenzato la fertilità nei ratti.

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 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 ($<1/10.000$) e non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	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 inconsueti e incubi*			
Patologie del sistema nervoso		Sincope** Capogiri Insonnia	Convulsioni**	Sintomi extrapiramidali	Sindrome neurolettica maligna
Patologie cardiache			Bradicardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea	Vomito Malessere addominale	Emorragia gastrointestinale Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie epato-biliari				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			
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore			
Esami diagnostici			Incrementi modesti delle concentrazioni sieriche della creatinfosfochinasi muscolare		
Traumi, avvelenamento e complicazioni procedurali		Incidenti			

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

**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).

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

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 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.

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 Donepezil. Si raccomanda la somministrazione di atropina solfato endovena alla dose necessaria 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.

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 che della butirrilcolinesterasi, un enzima presente principalmente al di fuori del sistema nervoso centrale.

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 donepezil cloridrato 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 nella ADAS-cog, una scala sensibile che valuta aspetti scelti della cognizione. 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 cloridrato 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 (misurazione delle funzioni globali) e la subscale dell'Attività di Vita Quotidiana della Clinical Dementia Rating Scale (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 subscale dell'Attività di Vita Quotidiana della Clinical Dementia Rating Scale.

	% 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}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}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.

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.

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_{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 è risultato teratogenico 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 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Idrossipropilcellulosa
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato.

Film di rivestimento:

Opadry White:
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Glicole Propilenico
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono disponibili in confezioni in blister (PVC-PE-PVDC/alluminio)

Confezioni:

28 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

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano

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

AIC n. 040812012 "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

AIC n. 040812024 "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27/09/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DONEPEZIL PENZA 5 mg compressa orodispersibile

DONEPEZIL PENZA 10 mg compressa orodispersibile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di donepezil cloridrato, equivalenti a 4,56 mg di donepezil base libera.

Ogni compressa contiene 10 mg di donepezil cloridrato, equivalenti a 9,12 mg di donepezil base libera.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

DONEPEZIL PENZA 5 mg compresse orodispersibili sono bianche, rotonde e piatte, con i bordi smussati, con un diametro di 6.5 mm approssimativamente.

DONEPEZIL PENZA 10 mg compresse orodispersibili sono gialle, rotonde e piatte, con i bordi smussati, con un diametro di 9.0 mm approssimativamente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

DONEPEZIL PENZA compresse orodispersibili sono indicate per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti/anziani

Il trattamento va iniziato con una dose di 5 mg/die (una volta al giorno). La dose di 5 mg/die deve essere mantenuta per almeno 1 mese al fine di consentire di valutare la risposta clinica precoce del trattamento e di permettere il raggiungimento delle concentrazioni di "steady state" del donepezil cloridrato. Dopo un mese di valutazione clinica del trattamento a 5 mg/die, la dose di DONEPEZIL

PENSA può essere aumentata a 10 mg/die (una volta al giorno). La dose massima raccomandata è di 10 mg/die. Dosi maggiori di 10 mg/die non sono state studiate in sperimentazioni cliniche.

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

Dopo l'interruzione del trattamento è stata osservata una graduale riduzione degli effetti benefici di DONEPEZIL PENSA.

Compromissione renale ed epatica:

Una posologia simile può essere seguita per i pazienti con compromissione renale, poiché la clearance del donepezil non viene influenzata da questa condizione.

A causa del possibile aumento di esposizione, nella compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2), l'aumento della dose deve essere eseguito in base alla tollerabilità individuale. Non vi sono dati riguardo ai pazienti con grave compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

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

Via e metodo di somministrazione

DONEPEZIL PENSA deve essere somministrato per via orale, alla sera, appena prima di coricarsi. La compressa deve essere tenuta sulla lingua fino a completa disgregazione prima di deglutire con o senza acqua a seconda della preferenza del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota al donepezil cloridrato, ai derivati della piperidina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'uso del donepezil in pazienti con grave Demenza di Alzheimer, altri tipi di demenza o altri tipi di compromissione della memoria (ad es. declino cognitivo legato all'età), non è stato studiato.

Anestesia: Donepezil cloridrato, in quanto inibitore della colinesterasi, può esagerare il rilassamento muscolare di tipo succinilcolinico, durante l'anestesia.

Disturbi cardiovascolari: A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (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.

Vi sono state segnalazioni di sincope o convulsioni. Nel valutare questi pazienti deve essere considerata la possibilità di blocco cardiaco o di lunghe pause sinusali.

Disturbi gastrointestinali: I pazienti con aumentato rischio di sviluppare ulcere, ad es. quelli con anamnesi di ulcera o quelli in trattamento concomitante con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) devono essere monitorati per l'insorgenza di eventuali sintomi. Tuttavia gli studi clinici con donepezil non hanno mostrato aumenti rispetto al placebo, dell'incidenza di ulcera peptica o di sanguinamenti gastrointestinali.

Genito-urinari: Benché non osservato in studi clinici con donepezil, i colinomimetici possono causare ostruzione urinaria.

Disturbi neurologici: Convulsioni: si ritiene che i colinomimetici possano avere il potenziale per causare convulsioni generalizzate. Tuttavia le convulsioni possono essere una manifestazione del Morbo di Alzheimer.

I colinomimetici possono avere il potenziale di esacerbare o indurre sintomi extrapiramidali.

Disturbi polmonari: A causa della loro azione colinomimetica, gli inibitori della colinesterasi devono essere prescritti con cautela ai pazienti con anamnesi di asma o di malattie ostruttive polmonari.

La somministrazione di donepezil assieme ad altri inibitori agonisti della acetil-colinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico, deve essere evitata.

Grave compromissione epatica: Non vi sono dati relativi ai pazienti con grave compromissione epatica.

Mortalità in studi sulla demenza vascolare

Sono stati condotti tre studi clinici della durata di sei mesi su individui che rispettavano i criteri NINDS-AIREN per una probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stati disegnati per identificare i pazienti la cui demenza appare dovuta solamente a cause vascolari ed escludere pazienti con il morbo di Alzheimer. Nel primo studio l'indice di mortalità era di 2/198 (1%) con donepezil cloridrato 5 mg, 5/206 (2,4%) con donepezil cloridrato 10 mg e 7/199 (3,5%) con placebo. Nel secondo studio l'indice di mortalità era di 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 l'indice di mortalità era di 11/648 (1,7%) con donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) con placebo. L'indice di mortalità per i 3 studi VaD combinati per il gruppo donepezil cloridrato (1,7%) era numericamente maggiore che nel gruppo placebo (1,1%), tuttavia questa differenza non era statisticamente

significativa. La maggioranza delle morti nei pazienti che prendevano donepezil cloridrato o placebo sembra essere il risultato di varie cause vascolari, che possono essere attese in questa popolazione anziana con concomitanti malattie vascolari. Un'analisi di tutti gli eventi gravi non-fatali e fatali non ha mostrato differenze nell'indice di comparsa nel gruppo trattato con donepezil rispetto al gruppo trattato con placebo.

Nell'insieme degli studi sul Morbo di Alzheimer (n=4146) e quando questi studi sul Morbo di Alzheimer sono stati sommati con altri studi sulla demenza inclusi studi sulla demenza vascolare (n=6888), l'indice di mortalità nel gruppo placebo ha superato numericamente quello nei gruppi trattati con donepezil cloridrato.

Sindrome neurolettica maligna (SNM)

La sindrome neurolettica maligna (SNM) è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita ed è caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione della coscienza ed elevati livelli di creatinfosfochinasi nel siero; ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) ed insufficienza renale acuta. La SNM 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 SNM, il trattamento deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti non inibiscono il metabolismo della teofillina, della warfarina, della cimetidina o della digossina nell'uomo. Il metabolismo di donepezil cloridrato non viene modificato dalla somministrazione concomitante di digossina o cimetidina. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che l'isoenzima 3A4 del citocromo P450, ed in minore misura il 2D6, sono coinvolti nel metabolismo di donepezil. 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 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 delle concentrazioni medie di donepezil di circa il 30%. Gli induttori enzimatici come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcol, possono ridurre i livelli di donepezil. Poiché non si conosce l'entità di un effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni farmacologiche deve essere effettuata con cautela. 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 agiscono sulla conduzione cardiaca.

4.6 Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza:

Non vi sono dati adeguati sull'uso del donepezil in donne gravide.

Studi negli animali non hanno mostrato effetti teratogeni ma hanno mostrato tossicità peri- e post-natale (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per le persone non è noto.

DONEPEZIL PENSA non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento:

Donepezil viene escreto nel latte dei ratti. Non si sa se donepezil venga escreto nel latte umano e non vi sono studi in donne che allattano. Pertanto le donne che prendono donepezil non devono allattare.

Fertilità: Donepezil non ha influenzato la fertilità nei ratti.

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

Il donepezil ha un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare o usare macchinari.

La demenza può causare compromissione della capacità di guidare o di usare macchinari. Inoltre il donepezil può indurre senso di affaticamento, capogiri e crampi muscolari, soprattutto all'inizio della terapia o all'aumento della dose. Il medico curante deve valutare regolarmente la capacità del paziente in trattamento con donepezil a continuare a guidare o ad usare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse riportate con frequenza maggiore che in casi isolati, sono riportate di seguito, ordinate per organi e sistemi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non note (non possono essere stimate dai dati disponibili).

Classi di organi e sistemi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni		Raffreddore comune			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni*, Agitazione*, Comportamento aggressivo*			

		Sogni anormali ed incubi *			
Patologie del sistema nervoso		Sincope**, Capogiri, Insonnia	Convulsioni**	Sintomi extrapiramidali	Sindrome neurolettica maligna
Patologie cardiache			Bradicardia	Blocco seno-atriale, Blocco atrio-ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea	Vomito, Disturbi addominali	Emorragia gastrointestinale, Ulcere gastriche e duodenali		
Patologie epatobiliari				Disfunzioni epatiche inclusa l'epatite***	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari			
Patologie renali ed urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento, Dolore			
Esami diagnostici			Incrementi modesti delle concentrazioni sieriche della creatinfosfochinasi muscolare		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Incidente			

* Casi di allucinazioni, agitazione e comportamento aggressivo sono stati risolti con riduzione della dose o sospensione del trattamento.

** Nel valutare i pazienti con sincope o convulsioni deve essere considerata la possibilità di un blocco cardiaco o di lunghe pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).

*** In casi di inspiegabili disfunzioni epatiche, deve essere considerata la sospensione del donepezil.

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

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di donepezil cloridrato somministrato a topi e ratti è stata calcolata una dose letale media di farmaco pari a 45 mg/kg e 32 mg/kg rispettivamente; tale dose corrisponde a circa 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo, uguale a 10 mg/die. I segni di una stimolazione colinergica dose-correlata sono stati osservati sugli animali, tra i quali: riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, deambulazione claudicante, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazione muscolare ed abbassamento della temperatura corporea.

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

Come per tutti i casi di sovradosaggio, è necessario avvalersi di misure generali di supporto. Gli anticolinergici terziari, come l'atropina, possono essere utilizzati quali antidoto in caso di sovradosaggio di donepezil. Si raccomanda la somministrazione di atropina solfato per via endovenosa alla dose necessaria per ottenere l'effetto desiderato: una dose iniziale da 1.0 a 2.0 mg e.v. con un aggiustamento dei dosaggi successivi in base alla risposta clinica. 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 donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti vengano eliminati per mezzo della dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale o emofiltrazione).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci 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* pari a 1000 volte quella della butirilcolinesterasi, enzima principalmente presente al di fuori del sistema nervoso centrale.

Demenza di Alzheimer

Nei pazienti affetti dalla Demenza di Alzheimer che hanno preso parte agli studi clinici, la somministrazione di dosi singole di donepezil da 5 mg o 10 mg ha determinato un'inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi allo steady-state (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 di donepezil cloridrato è correlata alle variazioni registrate dalla scala ADAS-cog, una scala sensibile utilizzata per valutare specifici aspetti della funzione cognitiva. La capacità di donepezil cloridrato di alterare il decorso della patologia neurologica di base non è stata studiata. Pertanto, non è possibile affermare che donepezil possa in alcun modo modificare l'evoluzione della malattia.

L'efficacia del trattamento con donepezil è stata valutata in 4 studi clinici controllati verso placebo, di cui 2 della durata di 6 mesi e 2 della durata di 1 anno.

Negli studi clinici della durata di 6 mesi, alla conclusione del trattamento con donepezil, 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).

I pazienti che sono rientrati nei criteri qui di seguito elencati sono stati considerati “responder” al trattamento:

Risposta = Miglioramento della ADAS-Cog di almeno 4 punti.

Nessun deterioramento della CIBIC+

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

	% di Risposta	
	Popolazione “Intent to treat” n=365	Popolazione valutabile n=352
Gruppo Placebo	10%	10%
Gruppo Donepezil 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 della percentuale di pazienti che sono stati giudicati “responder” al trattamento.

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

Assorbimento: I massimi livelli plasmatici vengono raggiunti circa 3-4 ore dopo la somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche e l'area sotto la curva aumentano proporzionalmente alla dose. L'emivita di eliminazione terminale è di circa 70 ore e pertanto la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere consente un raggiungimento graduale dello “steady-state”. Una concentrazione quasi sovrapponibile alla concentrazione “steady-state” viene raggiunta entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo “steady-state”, le concentrazioni plasmatiche di 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 donepezil cloridrato.

Distribuzione: 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 cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per oltre 10 giorni.

Biotrasformazione/eliminazione: Donepezil cloridrato viene escreto immodificato nelle urine e viene metabolizzato dal sistema citocromo P450 in diversi metaboliti, alcuni dei quali non sono stati identificati. In seguito alla somministrazione di una singola dose da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con ¹⁴C, la radioattività plasmatica, espressa quale percentuale della dose somministrata, era principalmente presente sotto forma di donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-desmetil donepezil (11% - l'unico metabolita che presenta un'attività simile a quella di donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetil donepezil (7%) e il coniugato glucuronide del 5-O-desmetil donepezil (3%). Circa il 57% della radioattività totale somministrata è 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 in circolo a livello entero-epatico.

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

Il sesso, la razza ed il tabagismo non determinano alterazioni clinicamente significative delle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La farmacocinetica di donepezil 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.

I pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata presentano concentrazioni aumentate di donepezil cloridrato: AUC media aumento del 48% e Cmax media aumento del 39% (vedi sezione 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). Donepezil 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 “steady-state”. Non sono stati osservati effetti clastogenici o genotossici nel modello *in vivo* del micronucleo del topo. Gli studi di carcinogenesi a lungo termine, condotti sia su ratti sia su topi, non hanno evidenziato potenziale oncogeno.

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 dosaggi 50 volte superiori alla massima dose impiegata nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Cellulosa microcristallina

Povidone

Copolimero base butilato metacrilato

Sodio Laurilsolfato

Acido stearico

Talco

Destrati

Cellulosa microcristallina silicata

Croscarmellosa sodica

Sucralosio

Magnesio stearato

Ossido di ferro giallo (E172) (solo per il 10 mg)

6.2 Incompatibilita'

Non pertinente.

6.3 Periodo di validita'

24 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Le compresse sono fornite in confezioni in blister di alluminio laminato scartabile

Contenuto delle confezioni:

5 mg: 28, 56, 98 compresse

10 mg: 28, 56, 98 compresse

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 Milano (Italia)

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040812036 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL
040812048 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL
040812051 - "5 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL
040812063 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL

040812075 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL
040812087 - "10 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco