

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene 5 mg di donepezil cloridrato equivalenti a 4,56 mg di donepezil.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 73,40 mg di lattosio.

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 10 mg di donepezil cloridrato equivalenti a 9,12 mg di donepezil.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 146,80 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film (5 mg)

Comprese di circa 7,1 mm, di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, rivestite con film con stampato in rilievo "C" su un lato e "7" sull'altro.

Comprese rivestite con film (10 mg)

Comprese di circa 8,6 mm, di colore giallo, rotonde, biconvesse, rivestite con film con stampato in rilievo "C" su un lato e "6" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Donepezil Ipca compresse rivestite con film è indicato nel trattamento sintomatico della demenza da Alzheimer di grado da lieve a moderatamente grave

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Adulti/Anziani:*

Il trattamento deve iniziare al dosaggio di 5 mg/die (monosomministrazione giornaliera). Donepezil Ipca compresse rivestite con film deve essere assunto per via orale la sera, appena prima di coricarsi. Il dosaggio di 5 mg/die dovrà essere mantenuto per almeno un mese così da poter valutare le prime risposte cliniche al trattamento e consentire il raggiungimento delle concentrazioni steady-state di donepezil cloridrato. Dopo la valutazione clinica ad un mese del trattamento somministrato al dosaggio di 5 mg/die, la dose di Donepezil Ipca compresse rivestite con film può essere aumentata a 10 mg/die (monosomministrazione giornaliera). La dose massima giornaliera raccomandata è di 10 mg. Dosi superiori a 10 mg/die non sono stati sperimentati nel corso di studi clinici.

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico con esperienza nella diagnosi e trattamento della demenza da Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata seguendo le linee guida accettate (ad es. DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil deve essere iniziata solo se è disponibile un "caregiver" (colui che assiste abitualmente il paziente) che controlli regolarmente l'assunzione del medicinale da parte del paziente. Il trattamento di mantenimento può essere continuato fino a quando esiste un beneficio terapeutico per il paziente. Pertanto il beneficio clinico di donepezil deve essere regolarmente rivalutato. Quando l'effetto terapeutico non è più evidente deve essere presa in considerazione la possibilità di interrompere il trattamento. La risposta individuale a donepezil non è prevedibile.

Quando la somministrazione del farmaco viene sospesa, si osserva una graduale riduzione degli effetti benefici di Donepezil Ipca.

*Compromissione renale ed epatica:*

Un analogo schema posologico può essere applicato ai pazienti con compromissione renale, perché la clearance di donepezil cloridrato non viene modificata da questa condizione.

Poiché nei pazienti con compromissione 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 vi sono dati su pazienti con compromissione epatica grave.

*Popolazione pediatrica*

L'uso di Donepezil Ipca compresse rivestite con film non è raccomandato nei bambini.

#### Modo di somministrazione

Donepezil Ipca compresse rivestite con film deve essere assunto per via orale la sera, appena prima di coricarsi.

### **4.3 Controindicazioni**

Donepezil Ipca compresse rivestite con film è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata al donepezil cloridrato, ai derivati alla piperidina oppure ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

*Anestesia:* Donepezil Ipca, quale inibitore della colinesterasi, può determinare un aumento del rilassamento muscolare, simile a quello determinato dalla succinilcolina, nei pazienti sotto anestesia.

*Disturbi cardiovascolari:* a causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (ad esempio bradicardia). L'effetto di questo meccanismo può essere particolarmente rilevante nei pazienti con "sindrome del nodo del seno" o con altri disturbi della conduzione cardiaca sopraventricolare, come blocco atrioventricolare o senoatriale.

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

*Disturbi gastrointestinali:* i pazienti che sono maggiormente a rischio per lo sviluppo di ulcera, per esempio quelli con 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, la letteratura disponibile sugli studi clinici non ha evidenziato, rispetto al placebo, un aumento di incidenza degli episodi di ulcera peptica o di sanguinamento gastrointestinale.

*Disturbi genitourinari:* i farmaci colinomimetici possono causare ostruzione del flusso urinario, sebbene questo non sia stato osservato nel corso degli studi clinici condotti con donepezil cloridrato.

*Disturbi neurologici: Convulsioni:* si ritiene che i farmaci colinomimetici possano causare convulsioni generalizzate. Tuttavia, i disturbi convulsivi possono anche essere una manifestazione del morbo di Alzheimer.

I farmaci colinomimetici possono peggiorare o causare sintomi extrapiramidali.

*Sindrome maligna da neurolettici (SMN):* l'occorrenza di SMN, una malattia potenzialmente fatale caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione dello stato di coscienza e elevati livelli di creatin fosfochinasi sierica, è stata riportata molto raramente in associazione a donepezil, in particolare in pazienti che ricevono contemporaneamente anche antipsicotici. Segni aggiuntivi possono comprendere mioglobinuria (rhabdmiolisi) ed insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SMN, o presenta febbre alta non spiegata, senza ulteriori manifestazioni cliniche di SMN, il trattamento deve essere interrotto.

*Disturbi polmonari:* a causa della loro azione colinomimetica, gli inibitori della colinesterasi devono essere prescritti con cautela ai pazienti con una storia di asma o di pneumopatia ostruttiva.

La somministrazione concomitante di Donepezil Ipca con altri inibitori della colinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico, deve essere evitata.

*Compromissione epatica grave:* non vi sono dati su pazienti con compromissione epatica grave.

Questo medicinale contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, con insufficienza dell'enzima Lapp lattasi o con malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Mortalità negli studi clinici sulla Demenza Vascolare

Sono stati effettuati tre studi clinici della durata di 6 mesi in soggetti che rientravano nei criteri NINDS-AIREN per una probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri NINDS-AIREN sono stabiliti per identificare i pazienti la cui demenza sembra essere dovuta solo a cause vascolari e per escludere pazienti con morbo di Alzheimer. Nel primo studio, il tasso di mortalità è stato 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 è stato 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 placebo. Nel terzo studio il tasso di mortalità è stato di 11/648 (1,7%) nel gruppo donepezil cloridrato 5 mg e 0/326 (0%) nel placebo. Combinando i risultati dei tre studi VaD, il tasso di mortalità nel gruppo donepezil cloridrato (1,7%) è stato numericamente più alto rispetto al placebo (1,1%), tuttavia questa differenza non è statisticamente significativa. La maggior parte dei decessi nei pazienti trattati con donepezil cloridrato o con placebo sembrano risultare da varie cause vascolari, prevedibili nella popolazione anziana con malattia vascolare di base. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari non fatali e fatali, non ha mostrato differenza nella frequenza di comparsa di questi eventi tra il gruppo trattato con donepezil cloridrato rispetto a quello trattato con 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), il tasso di mortalità nel gruppo placebo è risultato numericamente superiore a quello dei gruppi donepezil cloridrato.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Donepezil cloridrato e/o qualunque dei suoi metaboliti non inibiscono nell'uomo il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina. 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 agonisti colinergici o con i beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### *Gravidanza:*

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

Studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni, ma hanno evidenziato una tossicità peri e post natale (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo.

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

##### *Allattamento:*

Donepezil viene escreto nel latte di ratti femmina. Non è noto se donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno umano e non sono stati condotti studi clinici su donne che allattano. Pertanto, le donne in trattamento con donepezil cloridrato devono evitare l'allattamento al seno.

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

Donepezil altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

La demenza può compromettere l'abilità di guidare o di usare macchinari. Inoltre, donepezil può causare affaticabilità, vertigine e crampi muscolari, soprattutto nella fase iniziale del trattamento o quando si aumenta la posologia. Il medico curante deve valutare costantemente la capacità dei pazienti in trattamento con donepezil di continuare a guidare o usare macchinari complessi.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse segnalate in più di un singolo caso sono elencate di seguito, classificate per sistemi ed organi e per frequenza. La frequenza è così definita: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>
Infezioni ed infestazioni		Comune raffreddore			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			

Disturbi psichiatrici		Allucinazioni** Agitazione** Comportamento aggressivo** Sogni anomali e incubi**			
Patologie del sistema nervoso		Sincope* Capogiro Insonnia	Convulsioni*	Sintomi extrapiramidali	Sindrome maligna da neurolettici
Patologie cardiache			Bradicardia	Blocco seno-atriale Blocco atrio-ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea  Nausea	Vomito  Dolori addominali	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 osseo		Crampi muscolari			
Patologie renali ed urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento Dolore			
Esami diagnostici			Incrementi minimi nelle concentrazioni sieriche della creatinasi muscolare		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Incidenti			

*\* Nella valutazione di pazienti con sincope o convulsioni, deve essere presa in considerazione la possibilità di insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).*

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

*\*\*\* In caso di disfunzione epatica ad eziologia sconosciuta, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con Donepezil Ipca.*

## **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. Negli animali sono stati osservati segni dose-dipendenti da stimolazione colinergica, tra cui riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, andatura instabile, 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 può causare morte se è coinvolta la muscolatura respiratoria.

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 titolata alla dose necessaria: 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. 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 maggiormente presente nel cervello. Donepezil cloridrato inibisce in vitro questo enzima con una potenza pari a 1000 volte quella della butirilcolinesterasi, enzima presente soprattutto 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 giornaliere 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, rilevata dopo la somministrazione. È stato osservato che l'inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE) negli eritrociti in seguito all'impiego di donepezil cloridrato è correlata a variazioni nella scala ADAS-cog, una scala sensibile per la valutazione di specifici aspetti della funzione cognitiva. Non è stata studiata la capacità di donepezil cloridrato di alterare il decorso della neuropatologia di base. 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 quattro studi clinici controllati con placebo, di cui 2 della durata di 6 mesi e 2 della durata di 1 anno.

Nello studi clinici a 6 mesi, alla conclusione del trattamento con donepezil cloridrato, è stata effettuata un'analisi basata su una combinazione di 3 criteri di efficacia: *ADAS-Cog* (scala per la misurazione delle prestazioni cognitive), *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 delle capacità nei rapporti interpersonali e sociali, nelle attività domestiche, negli hobby e nella cura personale).

Sono stati definiti pazienti che hanno risposto al trattamento (treatment responder), tutti coloro che hanno soddisfatto i criteri elencati di seguito.

Risposta in termini di Miglioramento alla *ADAS-Cog* di almeno 4 punti

=

Nessun deterioramento alla *CIBIC* +

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

	% Risposta	
	Popolazione "Intent to Treat" n=365	Popolazione valutabile n=352
Gruppo Placebo	10%	10%
Gruppo donepezil cloridrato 5 mg compresse rivestite con film	18%*	18%*
Gruppo donepezil cloridrato 10 mg compresse rivestite con film	21%*	22%**

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

Donepezil Ipca ha prodotto un aumento dose-dipendente statisticamente significativo della percentuale di pazienti giudicati *responder* al trattamento.

## 5.2 Proprietà 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; pertanto, la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere porta a un graduale raggiungimento dello steady-state. Lo steady-state si raggiunge approssimativamente entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo steady-state, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacodinamica ad esse correlata presentano una scarsa variabilità nell'arco della giornata.

L'assunzione di cibo non altera l'assorbimento di donepezil cloridrato.

**Distribuzione:** donepezil cloridrato si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche umane. Non si conosce il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-desmetildonepezil. La distribuzione di donepezil cloridrato nei diversi tessuti dell'organismo non è stata studiata in modo definitivo. Tuttavia, in uno studio di bilancio di massa, condotto su volontari maschi sani, 240 ore dopo la somministrazione di una dose singola da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con  $^{14}\text{C}$ , circa il 28% del principio attivo marcato non era stato recuperato. Ciò indica che donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per più di 10 giorni.

*Metabolismo/Escrezione:* donepezil cloridrato viene sia escreto immodificato nelle urine sia metabolizzato dal sistema del citocromo P450 in diversi metaboliti, alcuni dei quali non sono stati identificati. Dopo la somministrazione di una dose singola da 5 mg di donepezil cloridrato marcato con <sup>14</sup>C, la radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, è presente principalmente come donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-desmetildonepezil (11% - l'unico metabolita con attività simile a quella di donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-desmetildonepezil (7%) e il coniugato glucuronide del 5-O-desmetildonepezil (3%). Circa il 57% della radioattività totale somministrata viene recuperata nelle urine (17% come donepezil immodificato) e il 14,5% nelle feci, indicando la biotrasformazione e l'escrezione urinaria quali vie di eliminazione principali. Non vi sono evidenze indicative di ricircolo enteroepatico del donepezil cloridrato e/o dei suoi metaboliti.

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

Il sesso, la razza e il fumo non hanno un'influenza clinicamente significativa sulle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La farmacocinetica del donepezil non è stata espressamente studiata in soggetti anziani sani o in pazienti con Alzheimer o con demenza vascolare. Tuttavia, i livelli plasmatici medi nei pazienti concordano strettamente con quelli rilevati in giovani volontari sani.

Nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato è stato osservato un aumento delle concentrazioni di donepezil allo steady-state: del 48% per l'AUC media e del 39% per la Cmax media (vedere paragrafo 4.2).

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

Estesi studi condotti su animali da esperimento hanno dimostrato che questa sostanza causa pochi effetti diversi dagli effetti farmacologici previsti, coerenti con la sua azione di stimolante colinergico (vedere paragrafo 4.9). Donepezil non è risultato mutageno nei test di mutazione sulle cellule di batteri e mammiferi. Alcuni effetti clastogenici sono stati osservati in vitro a concentrazioni esplicitamente tossiche per le cellule e 3000 volte superiori alle concentrazioni plasmatiche dello steady-state. Non sono stati osservati effetti clastogenici o altri effetti genotossici nel modello in vivo del micronucleo del topo. Gli studi di carcinogenesi a lungo termine, condotti sul ratto e sul topo, non hanno evidenziato potenziale oncogeno.

Il donepezil cloridrato non ha avuto effetti sulla fertilità nel ratto e non è risultato teratogeno né nel ratto né nel coniglio, ma ha avuto un lieve effetto sulla mortalità fetale e sulla sopravvivenza dei neonati prematuri, quando è stato somministrato a femmine di ratto gravide con dosaggi 50 volte superiori ai dosaggi impiegati nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Lattosio  
Cellulosa microcristallina  
Amido di mais secco  
Idrossipropil cellulosa  
Sodio stearil fumarato

#### Film di rivestimento:

HPMC/Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Talco purificato  
Polietilenglicole (6000)  
Ferro ossido giallo (E172) (solo per compressa da 10 mg)

### **6.2 Incompatibilità**



Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 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 (PVDC trasparente, rivestito di PVC/alluminio)

Formato delle confezioni: 28, 50, 56 e 98 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Ipca Produtos Farmaceuticos Unipessoal Lda

Rua Jose Nogueira Vaz, Lote 104-Lj Esq 2625-099 Povia de Santa Iria

Portogallo

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

042899017 – “5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVDC/PVC/AL

042899029 – “5 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVDC/PVC/AL

042899031 – “5 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVDC/PVC/AL

042899043 – “5 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PVDC/PVC/AL

042899056 – “10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVDC/PVC/AL

042899068 – “10 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PVDC/PVC/AL

042899070 – “10 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PVDC/PVC/AL

042899082 – “10 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVDC/PVC/AL

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

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