

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Donepezil Zentiva 5 mg compresse rivestite con film.
Donepezil Zentiva 10 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti: 103,3 mg di lattosio/compressa rivestita con film.

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

Eccipienti con effetti noti: 206,62 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 Zentiva 5 mg sono compresse rivestite con film rotonde biconvesse di colore da bianco a biancastro con un diametro approssimativamente di 6,7 mm con inciso "5" su un lato e piane sull'altro lato.

Donepezil Zentiva 10 mg sono compresse rivestite con film rotonde biconvesse di colore giallo con un diametro approssimativamente di 8,8 mm con inciso "10" su un lato e linea di rottura sull'altro lato. Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Donepezil Zentiva compresse sono indicate per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado da lieve a moderatamente grave.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti /Persone anziane

Il trattamento deve iniziare alla dose di 5 mg/giorno (monosomministrazione giornaliera). La dose di 5 mg/giorno deve essere mantenuta per almeno un mese in modo da permettere la valutazione delle prime risposte cliniche al trattamento e consentire il raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario del donepezil cloridrato.

Dopo la valutazione clinica del trattamento somministrato per un mese alla dose di 5 mg/giorno la dose di donepezil può essere aumentata a 10 mg/giorno (monosomministrazione giornaliera). La massima dose giornaliera raccomandata è di 10 mg. Dosi superiori a 10 mg/giorno non sono state sperimentate in studi clinici.

Il trattamento deve essere iniziato e valutato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della demenza di Alzheimer. La diagnosi deve essere effettuata in accordo alle linee guida vigenti (es. DSM IV, ICD 10). La terapia con donepezil deve essere iniziata solo se è disponibile una persona che assista il paziente e che controlli regolarmente l'assunzione del farmaco. La terapia di mantenimento può proseguire fino a quando esiste un beneficio terapeutico per il paziente. Quindi 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 del paziente non può essere prevista.

Quando si sospende il trattamento, si osserva una graduale riduzione degli effetti benefici del donepezil.

Compromissione renale ed epatica

Il medesimo schema posologico può essere applicato ai pazienti con compromissione renale, perché la clearance del donepezil cloridrato non viene influenzata da questa condizione.

Poiché è possibile un aumento dell'esposizione al farmaco in pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato (vedere paragrafo 5.2), l'incremento della dose deve essere effettuato in base alla tollerabilità individuale. Non ci sono dati in pazienti con grave compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

Non è raccomandato l'uso di Donepezil Zentiva nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Modo di somministrazione

Donepezil Zentiva deve essere assunto per via orale alla sera, appena prima di coricarsi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al donepezil cloridrato, 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 valutato l'uso di donepezil in pazienti con grave demenza di Alzheimer, con altre forme di demenza o di compromissione della memoria (es. deterioramento della funzione cognitiva correlato all'età).

Anestesia

Donepezil, inibitore della colinesterasi, può aumentare il rilassamento muscolare determinato dalla succinilcolina durante l'anestesia.

Disturbi cardiovascolari

A causa della loro azione farmacologica, gli inibitori della colinesterasi possono avere effetti vagotonici sulla frequenza cardiaca (es. 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 senoatriale o atrioventricolare.

Sono stati riportati casi di sincope e crisi convulsione. Quando questi pazienti vengono esaminati deve essere presa in considerazione l’eventualità di blocco cardiaco o di pause sinusali prolungate.

Disturbi gastrointestinali

I pazienti con un aumentato rischio di sviluppare ulcere come ad esempio pazienti con una storia di ulcera o che ricevono continuamente farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) devono essere controllati per l’insorgenza di sintomi. Tuttavia gli studi clinici con donepezil non hanno 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 vescicale, anche se ciò non è stato osservato nel corso degli studi clinici con donepezil.

Disturbi neurologici - crisi convulsive

I farmaci colinomimetici possono essere causa potenziale di convulsioni generalizzate. Tuttavia, le crisi convulsive possono anche essere una manifestazione della malattia di Alzheimer.

I farmaci colinomimetici possono peggiorare o causare sintomi extrapiramidali.

Sindrome neurolettica maligna (NMS)

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

La NMS 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 NMS, o presenta una febbre elevata inspiegabile senza ulteriori manifestazioni cliniche della NMS, 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 con altri inibitori dell’acetilcolinesterasi, agonisti o antagonisti del sistema colinergico deve essere evitata.

Grave compromissione epatica

Non sono disponibili dati in pazienti con grave compromissione epatica.

Mortalità negli studi clinici sulla Demenza Vascolare

Sono stati condotti tre studi clinici della durata di sei mesi in soggetti che rientravano nei criteri NINDS-AIREN per una probabile o possibile demenza vascolare (VaD). I criteri di NINDS-AIREN sono stabiliti per identificare i pazienti la cui demenza sembra essere dovuta esclusivamente a cause vascolari e per escludere pazienti con malattia 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 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 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 sia con donepezil cloridrato sia con placebo sembrano essere correlati a diverse cause vascolari, prevedibili nella popolazione anziana con malattia vascolare. Un'analisi di tutti gli eventi vascolari gravi fatali e non fatali non ha mostrato una differenza nel tasso di eventi nel gruppo donepezil cloridrato rispetto al placebo.

Negli studi combinati sulla malattia di Alzheimer (n = 4146) e quando questi studi sulla malattia di Alzheimer sono stati combinati con altri studi sulla demenza, inclusi quelli sulla demenza vascolare (totale n = 6888), il tasso di mortalità nel gruppo placebo è risultato numericamente superiore a quello del gruppo donepezil cloridrato.

Eccipienti:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione _

Donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti non inibiscono nell'uomo il metabolismo di teofillina, warfarin, cimetidina o digossina. Il metabolismo di donepezil cloridrato non è influenzato dalla concomitante somministrazione di digossina o cimetidina. Studi in vitro hanno mostrato che gli isoenzimi del citocromo P450, 3A4 e in modo minore il 2D6 sono coinvolti nel metabolismo di donepezil. Studi di interazione tra farmaci condotti in vitro mostrano che ketoconazolo e chinidina, inibitori del CYP3A4 e 2D6 inibiscono, rispettivamente, il metabolismo di donepezil. Quindi questi ed altri inibitori del CYP3A4 come ad esempio itraconazolo ed eritromicina, e inibitori del CYP2D6 come ad esempio fluoxetina potrebbero inibire il, metabolismo di donepezil. In un studio su volontari sani, ketoconazolo aumenta la concentrazione media di donepezil di circa il 30%. Gli induttori enzimatici, come ad esempio 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 cura.

Donepezil cloridrato può interferire con i medicinali dotati di attività anticolinergica. Esiste anche una potenziale attività sinergica con il trattamento concomitante a base di farmaci come la succinilcolina, altri bloccanti neuro-muscolari o agonisti colinergici o beta bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento _

Gravidanza

Non ci sono adeguati dati per l'uso di donepezil in donne in gravidanza.

Studi sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni ma hanno mostrato effetti tossici pre- e post-natali (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto.

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

Allattamento al seno

Donepezil è escreto nel latte dei ratti. Non è noto se donepezil cloridrato sia escreto nel latte materno umano e non ci sono studi nelle donne in allattamento. Pertanto, le donne che assumono donepezil non devono allattare al seno.

Fertilità

Donepezil non ha effetti sulla fertilità nei ratti.

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

Donepezil ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare e di usare 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 all'aumento della dose. Il medico curante deve valutare regolarmente la capacità del paziente di guidare o usare macchinari complessi.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse segnalate in più di un singolo caso sono elencate di seguito, classificate per sistemi e organi e per frequenza.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$) comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); molto rara ($<1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Infezioni ed infestazioni		Comune raffreddore			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia			
Disturbi psichiatrici		Allucinazioni ^a , Agitazione ^a , Comportamento aggressivo ^a , Sogni anomali e incubi ^a			
Patologie del sistema nervoso		Sincope ^b , Capogiri, Insonnia	Crisi convulsive ^b	Sintomi extrapiramidali	Sindrome neurolettica maligna (NMS)
Patologie cardiache			Bradycardia	Blocco	

				seno-atriale, Blocco atrio- ventricolare	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea	Vomito, Malessere addominale	Emorragie gastrointestinali, Ulcere gastriche e duodenali, Ipersecrezioni e salivare		
Patologie epato-biliari				Disfunzione epatica, inclusa epatite ^c	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, Prurito			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari			Rabdomiolisi ^d
Patologie renali e urinarie		Incontinenza urinaria			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Cefalea	Affaticamento, Dolore			
Esami diagnostici			Aumento minimo della concentrazione sierica della creatinichinasi muscolare		
Traumatismi, avvelenamento e complicazioni da procedura		Incidente			

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

^b Nei pazienti che presentano sincope o crisi convulsive deve essere considerata la possibilità di insorgenza di blocco cardiaco o di prolungate pause sinusali (vedere paragrafo 4.4).

^c nel caso di una alterazione della funzionalità epatica di non chiara origine deve essere considerata l'interruzione del trattamento.

^d la comparsa di rabdomiolisi è stata segnalata indipendentemente dalla sindrome neurolettica maligna e in stretta successione temporale con l'avvio della terapia a base di donepezil o con l'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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

La dose media letale valutata di donepezil cloridrato a seguito di somministrazione di una singola dose orale è di 45 e 32 mg/kg nei topi e ratti rispettivamente, o approssimativamente 225 e 160 volte la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg/die. I segni, dose correlati, di una stimolazione colinergica sono stati osservati negli animali e comprendevano riduzione dei movimenti spontanei, posizione prona, andatura barcollante, lacrimazione, convulsioni cloniche, depressione respiratoria, salivazione, miosi, fascicolazione e abbassamento della temperatura corporea superficiale.

Il sovradosaggio con inibitori della colinesterasi può condurre ad una crisi colinergica caratterizzata da grave nausea, vomito, salivazione, sudorazione, bradicardia, ipotensione, depressione respiratoria, collasso e convulsioni. E' possibile un aumento della debolezza muscolare che può condurre a morte se sono coinvolti i muscoli respiratori.

Come in tutti i casi di sovradosaggio devono essere istituite misure di supporto. Anticolinergici terziari come atropina possono essere usati come antidoto per il sovradosaggio da donepezil. E' raccomandata la titolazione di atropina endovenosa: una dose iniziale da 1,0 a 2,0 mg ev con un successivo aumento del dosaggio basato sulla risposta clinica del paziente. Risposte atipiche della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca sono state riportate con altri colinomimetici quando co-somministrati con anticolinergici quaternari come glicopirrolato.

Non è noto se donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possano essere eliminati attraverso la dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale o emofiltrazione).

5. PROPRIETA' 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 della acetilcolinesterasi, la colinesterasi maggiormente presente nel cervello. Donepezil cloridrato inibisce questo enzima con una potenza *in vitro* pari a 1000 volte quella della butirrilcolinesterasi, 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 stato stazionario (misurata nelle membrane degli eritrociti) uguale al 63,6% e al 77,3% rispettivamente, quando rilevata 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 del 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 della Demenza di Alzheimer 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).

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

Risposta = 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*

	% di Risposta	
	Popolazione "Intent to treat" n=365	Popolazione valutabile n=352
Gruppo placebo	10%	10%
Gruppo donepezil cloridrato 5 mg	18%*	18%*
Gruppo donepezil cloridrato 10 mg	21%*	22%**

* p<0,05

** p<0,01

Il donepezil ha prodotto un aumento statisticamente significativo e dose-dipendente della percentuale di pazienti che sono stati giudicati *responders* 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 e pertanto la somministrazione multipla di singole dosi giornaliere consente un raggiungimento graduale dello stato stazionario. Una concentrazione quasi sovrapponibile alla concentrazione allo stato stazionario viene raggiunta entro 3 settimane dall'inizio della terapia. Una volta raggiunto lo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato e l'attività farmacodinamica ad esso correlate presentano una variazione minima nell'arco della giornata.

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

Distribuzione

Donepezil cloridrato è per il 95% circa legato alle proteine plasmatiche. Non si conosce il legame alle proteine plasmatiche del metabolita attivo 6-O-demetildonepezil. La distribuzione del 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 C^{14} , circa il 28% del farmaco non viene eliminato. Questo dato suggerisce che il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti possono permanere nell'organismo per oltre 10 giorni.

Biotrasformazione/Eliminazione

Donepezil cloridrato viene sia escreto immodificato nelle urine, sia 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 C^{14} , la radioattività plasmatica, espressa come percentuale della dose somministrata, era principalmente presente sotto forma di donepezil cloridrato immodificato (30%), 6-O-demetildonepezil (11% - l'unico metabolita che presenta un'attività simile a quella del donepezil cloridrato), donepezil-cis-N-ossido (9%), 5-O-demetildonepezil (7%) e il coniugato glucuronide del 5-O-demetildonepezil (3%). Circa il 57% della radioattività totale somministrata è stato riscontrato nelle urine (17% sotto forma di donepezil immodificato) e 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 il donepezil cloridrato e/o i suoi metaboliti subiscano il ricircolo enteroepatico.

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

Il sesso, la razza e il fumo non determinano alterazioni clinicamente significative delle concentrazioni plasmatiche di donepezil cloridrato. La farmacocinetica del donepezil non è stata espressamente studiata nei soggetti anziani sani o nei pazienti con demenza di Alzheimer o demenza vascolare. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche medie in questi pazienti corrispondono strettamente a quelle rilevate nei volontari giovani sani.

Nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato è stato osservato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di donepezil allo stato stazionario; l'AUC media aumenta del 48%, mentre la C_{max} media aumenta del 39% (vedere paragrafo 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 stimolante 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 stato stazionario. 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 cancerogeno.

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 dose impiegata negli esseri umani (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE_

6.1 Elenco degli eccipienti _

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Magnesio stearato

Acesulfame potassio

Film di rivestimento

Donepezil Zentiva 5 mg: Talco, macrogol, ipromellosa, titanio diossido (E171).

Donepezil Zentiva 10 mg: Talco, macrogol, ipromellosa, titanio diossido(E171), ferro ossido giallo (E172).

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 (poliamide/Alu/PVC/Alu)

Confezioni da: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120 compresse rivestite con film

E' 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 _

Zentiva Italia S.r.l.

Viale Bodio 37/B

20158 Milano

Italia

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

Donepezil Zentiva 5 mg compresse rivestite con film

7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159016
14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159028
20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159030
28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159042
30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159055
50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159067
56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159079
60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159081
84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159093
90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159105
98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159117
100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159129
112 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159131
120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159143

Donepezil Zentiva 10 mg compresse rivestite con film

7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159156
14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159168
20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159170
28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159182
30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159194
50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159206
56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159218
60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159220
84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159232
90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159244
98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159257
100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159269
112 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159271
120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL	AIC n. 040159283

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE _

Data della prima autorizzazione: 26.01.2012

Data del rinnovo più recente: 25.11.2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO