RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Donepezilo Lixben 5 mg comprimidos revestidos por película
Donepezilo Lixben 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg e 10 mg de cloridrato de donepezilo, respectivamente.

Excipientes com efeito conhecido:
Cada comprimido de Donepezilo Lixben 5 mg Comprimidos contém 83,78 mg de lactose
Cada comprimido de Donepezilo Lixben 10 mg Comprimidos contém 167,57 mg de lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Donepezilo Lixben comprimidos revestidos por película está indicado para o tratamento sintomático da doença de Alzheimer ligeira a moderadamente grave.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
Adultos/Idosos:
O tratamento é iniciado com 5 mg/dia (dose única diária). A dose de 5 mg/dia deve ser mantida pelo menos durante um mês a fim de permitir que as respostas clínicas iniciais ao tratamento sejam avaliadas e para que sejam alcançadas as concentrações de cloridrato de donepezilo do estado de equilíbrio. Após a avaliação clínica do tratamento com 5 mg/dia durante um mês, a dose de Donepezilo Lixben pode ser aumentada para 10 mg/dia (dose única diária). A dose diária máxima recomendada é de 10 mg. Doses superiores a 10 mg/dia não foram estudadas em ensaios clínicos.

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da demência de Alzheimer. O diagnóstico deve ser efetuado de acordo com as guidelines aceites (por exemplo, DSM IV, ICD 10). A terapêutica com donepezilo apenas deve ser iniciada se existir um prestador de cuidados de saúde disponível para monitorizar regularmente a toma do medicamento pelo doente. O tratamento de manutenção poderá ser continuado enquanto se mantiver o benefício terapêutico para o doente. Consequentemente, o benefício clínico de donepezilo deve ser reavaliado regularmente. A suspensão deve ser considerada quando existir evidência de que o efeito terapêutico já não existe. A resposta individual ao donepezilo não pode ser prevista.

Após a suspensão do tratamento, observa-se uma redução gradual dos efeitos benéficos do Donepezilo Lixben.

População pediátrica:
Não é recomendada a utilização de Donepezilo Lixben em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Doentes com compromisso renal e hepático:
Pode ser adotada uma posologia semelhante para doentes com compromisso renal, uma vez que a depuração do cloridrato de donepezilo não é afetada por esta condição.

Em virtude do possível aumento de exposição em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 5.2), deverá ser prescrita uma dose escalonada de acordo com a tolerabilidade individual. Não há informação para doentes com insuficiência hepática severa.

Modo de administração
Donepezilo Lixben deve ser administrado por via oral, à noite, imediatamente antes de deitar.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao cloridrato de donepezilo, derivados da piperidina, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A utilização de Donepezilo Lixben em doentes com doença de Alzheimer grave, com outras formas de demência, ou com outros tipos de alterações de memória (p.ex: deterioração cognitiva relacionada com a idade), não foi avaliada.

Anestesia: Donepezilo Lixben, como inibidor da colinesterase, poderá potenciar o relaxamento muscular tipo succinilcolina, durante a anestesia.

Doenças Cardiovasculares: Devido à sua ação farmacológica, os inibidores da colinesterase podem ter efeitos vagotónicos no ritmo cardíaco (ex: bradicardia). O potencial para esta ação pode ser particularmente importante nos doentes com doença do nódulo sinusal ou outras doenças de condução cardíaca supraventricular, tais como bloqueio sinoauricular ou auriculoventricular.

Têm havido relatos de síncope e de convulsões. No estudo desses doentes deve ser considerada a possibilidade de bloqueio cardíaco ou de pausas sinusais prolongadas.

Doenças gastrointestinais: Doentes com risco elevado de desenvolvimento de úlceras, por ex., com história clínica de úlcera ou com medicação concomitante com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) devem ser monitorizados para pesquisa de sintomas. Contudo, os estudos clínicos com donepezilo não evidenciaram aumento na incidência de úlcera péptica ou de hemorragia gastrointestinal, em relação ao placebo.

Trato geniturinário: Embora não se tivessem observado nos ensaios clínicos com donepezilo , os colinomiméticos podem provocar sintomas de obstrução urinária.

Doenças neurológicas: Convulsões: crê-se que os colinomiméticos têm algum potencial para provocar convulsões generalizadas. Contudo, a atividade convulsiva pode ser uma manifestação da doença de Alzheimer.

Os colinomiméticos podem ter a capacidade de exacerbar ou induzir sintomas extrapiramidais.

Síndrome neuroléptica maligna (SNM): SNM, uma situação potencialmente fatal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonómica, consciência alterada e níveis séricos elevados de creatina fosfocinase, foi notificada como ocorrida muito raramente em associação com o donepezilo, particularmente em doentes tratados concomitantemente com antipsicóticos. Sinais adicionais podem incluir mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Caso um doente desenvolva sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresente febre alta inexplicável sem manifestações clínicas adicionais de SNM, o tratamento deve ser suspenso.

Doenças pulmonares: Devido à sua ação colinomimética, os inibidores da colinesterase devem ser prescritos com precaução aos doentes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

A administração de Donepezilo Lixben concomitantemente com outros inibidores da acetilcolinesterase, agonistas ou antagonistas do sistema colinérgico deve ser evitada.

Compromisso hepático grave: Não há informação para doentes com compromisso hepático grave.

Mortalidade em ensaios clínicos na Demência Vascular
Foram realizados três ensaios clínicos, de 6 meses de duração, em indivíduos que cumpriam com os critérios NINDS-AIREN para provável ou possível demência vascular (DV). Os critérios NINDS-AIREN destinam-se à identificação de doentes cuja demência parece estar associada, apenas, a causas vasculares e a excluir doentes com doença de Alzheimer. No primeiro estudo, as taxas de mortalidade foram de 2/198 (1,0%) para o grupo com 5 mg de cloridrato de donepezilo, 5/206 (2,4%) para o grupo com 10 mg de cloridrato de donepezilo e 7/199 (3,5%) para o grupo placebo. No segundo estudo, as taxas de mortalidade foram de 4/208 (1,9%) para o grupo com 5 mg de cloridrato de donepezilo, 3/215 (1,4%) para o grupo com 10 mg de cloridrato de donepezilo e 1/193 (0,5%) para o grupo placebo. No terceiro estudo, as taxas de mortalidade foram de 11/648 (1,7%) para o grupo com 5 mg de cloridrato de donepezilo e 0/326 (0%) para o grupo placebo. A taxa de mortalidade para o conjunto dos três estudos de demência vascular, no grupo de cloridrato de donepezilo (1,7%), foi numericamente superior à do grupo placebo (1,1%). No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. A maioria das mortes em doentes a tomar cloridrato de donepezilo ou placebo parece resultar de várias causas vasculares, como pode ser esperado nesta população de idosos com doença vascular subjacente. A análise de todos os eventos vasculares graves, não fatais e fatais, demonstrou não existir diferença na taxa de ocorrência no grupo de cloridrato de donopezilo, relativamente ao grupo placebo.

No conjunto de estudos na doença de Alzheimer (n=4146), e na combinação destes com outros estudos na demência, incluindo estudos na demência vascular (n total = 6888), a taxa da mortalidade no grupo placebo excedeu, numericamente, a do grupo de cloridrato de donepezilo.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O cloridrato de donepezilo e/ou qualquer dos seus metabolitos não inibem o metabolismo da teofilina, varfarina, cimetidina ou digoxina no ser humano. O metabolismo do cloridrato de donepezilo não é afetado pela administração simultânea de digoxina ou cimetidina. Estudos in vitro demonstraram que as isoenzimas do citocromo P450 3A4, e em menor extensão 2D6, estão envolvidas no metabolismo do donepezilo. Os estudos in vitro de interação medicamentosa mostram que o cetoconazol e a quinidina, inibidores da CYP3A4 e 2D6, respetivamente, inibem o metabolismo do donepezilo. Consequentemente, estes e outros inibidores do CYP3A4, tais como o itraconazol e a eritromicina, e os inibidores do CYP2D6, tal como a fluoxetina, podem inibir o metabolismo do donepezilo. Num estudo com voluntários saudáveis, o cetoconazol aumentou as concentrações médias de donepezilo em cerca de 30%.

Indutores enzimáticos, tais como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina e o álcool, podem reduzir os níveis de donepezilo. Atendendo a que a magnitude do efeito inibidor ou indutor é desconhecida, a utilização de tais associações medicamentosas requer precaução. O cloridrato de donepezilo tem potencial para interferir com medicamentos com atividade anticolinérgica. Existe ainda potencial de atividade sinérgica com o tratamento concomitante envolvendo medicamentos tais como a succinilcolina, outros agentes bloqueadores neuromusculares ou agonistas colinérgicos ou agentes beta-bloqueadores com efeitos na condução cardíaca.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem dados suficientes sobre a utilização de donepezilo na gravidez.
Estudos realizados em animais não demonstraram efeito teratogénico, mas mostraram toxicidade peri e pós-natal (ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica). Desconhece-se o risco potencial para os humanos.
Donepezilo Lixben não deverá ser utilizado na gravidez, a menos que tal seja claramente necessário.

Amamentação:
O donepezilo é excretado no leite de rato. Desconhece-se se o cloridrato de donepezilo é excretado no leite humano e não existem estudos realizados em mulheres que amamentam. Deste modo, as mulheres medicadas com donepezilo não devem amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O donepezilo tem um efeito mínimo ou moderado sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

A demência pode prejudicar a capacidade de condução ou comprometer a capacidade de utilizar máquinas. Além disso, o donepezilo pode induzir fadiga, tonturas e cãibras musculares, principalmente no início da terapêutica, ou aquando do aumento da dose. A capacidade dos doentes tratados com donepezilo continuarem a conduzir ou utilizar máquinas complexas, deverá ser avaliada por rotina pelo médico responsável.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os eventos adversos mais frequentes são a diarreia, cãibras musculares, fadiga, náuseas, vómitos e insónias.
As reações adversas relatadas em mais do que um caso isolado, estão listadas na tabela abaixo por classes de sistemas de órgãos e por frequência. A frequência está definida como: muito frequente (≥ 1/10), frequente (≥1/100 a <1/10), pouco frequente (≥1/1000 a <1/100), raros (≥1/10000 a <1/1000), muito raros (<1/10000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Infeções e infestações		Constipação			
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia			
Perturbações do foro psiquiátrico		Alucinações ** Agitação** Comportamento agressivo** Sonhos anómalos e pesadelos**			
Doenças do sistema nervoso		Síncope* Tonturas Insónia	Convulsões*	Sintomas Extrapiramidais	Síndrome neuroléptica maligna
Cardiopatias			Bradicardia	Bloqueio sinoauricular Bloqueio atrioventricular	
Doenças Gastrointestinais	Diarreia Náuseas	Vómitos Perturbações abdominais	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástricas e duodenais Hipersecreção salivar		
Afeções hepato-biliares				Insuficiência hepática incluindo hepatite***	
Afeções dos tecidos subcutâneos e subcutâneas		Erupção cutânea Prurido			
Afeções musculosquelética		Cãibras musculares			Rabdomiólise****

s e dos tecidos conjuntivos					
Doenças renais e urinárias		Incontinência urinária			
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Cefaleia	Fadiga Dores			
Exames complementares de diagnóstico			Aumentos mínimos nas concentrações séricas de creatina cinase muscular		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Acidentes			

* A possibilidade de bloqueio cardíaco ou pausas sinusais prolongadas deverá ser considerada em doentes onde foram investigadas situações de síncope e convulsões (ver secção 4.4)
** Notificações de alucinações, sonhos anómalos, pesadelos, agitação e comportamento agressivo, resolveram-se com a redução da dose ou suspensão do tratamento.
***Em casos de insuficiência hepática inexplicada, deve considerar-se a interrupção da terapêutica com Donepezilo Lixben.
****Foi notificada a ocorrência de rabdomiólise não associada a síndrome neuroléptica maligna e em estreita associação temporal com o início do tratamento com donepezilo ou com o aumento da dose.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Fax: +351 21 798 73 97
Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A dose letal média estimada para o cloridrato de donepezilo após a administração de uma dose oral única em ratinhos e ratos é de 45 e 32 mg/kg, respetivamente, ou aproximadamente 225 e 160 vezes a dose máxima de 10 mg por dia recomendada no ser humano. Foram observados sinais de estimulação colinérgica relacionados com a dose, em animais, tendo incluído redução dos movimentos espontâneos, posição em pronação, marcha cambaleante, lacrimejo, convulsões clónicas, depressão respiratória, salivação, miose, fasciculação e temperatura corporal mais baixa.
A sobredosagem com inibidores da colinesterase pode causar crise colinérgica caracterizada por náuseas acentuadas, vómitos, salivação, sudação, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória, colapso e convulsões. O aumento da fraqueza muscular é uma possibilidade e pode causar a morte se os músculos respiratórios estiverem envolvidos.
Como em qualquer caso de sobredosagem, devem ser utilizadas medidas gerais de suporte. Podem ser utilizados anticolinérgicos de terceira geração, tais como a atropina, como antídotos na sobredosagem com Donepezilo Lixben. É recomendada a administração de sulfato de atropina por via intravenosa, doseada para o efeito: uma dose inicial de 1,0 a 2,0 mg IV e doses subsequentes baseadas na resposta clínica. Têm sido relatadas respostas atípicas na pressão arterial e no ritmo cardíaco com outros colinomiméticos quando administrados com anticolinérgicos de quarta geração, como o glicopirrolato. Não se sabe se o cloridrato de donepezilo e/ou os seus metabolitos podem ser eliminados por diálise (hemodiálise, diálise peritoneal ou hemofiltração).

5.PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 2.13.1 – Sistema Nervoso Central. Outros medicamentos com ação no Sistema Nervoso Central. Medicamentos utilizados no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas. Código ATC: N06DA02.

Mecanismo de ação
O cloridrato de donepezilo é um inibidor específico e reversível da acetilcolinesterase, a colinesterase predominante no cérebro. O cloridrato de donepezilo, in vitro, é um inibidor desta enzima cerca de 1000 vezes mais potente do que a butiril-colinesterase, uma enzima presente principalmente fora do sistema nervoso central.

Doença de Alzheimer
Em doentes com doença de Alzheimer que participaram em ensaios clínicos, a administração de doses únicas diárias de 5 mg e 10 mg de donepezilo produziu uma inibição em estado de equilíbrio da atividade da acetilcolinesterase (avaliada nas membranas eritrocitárias) de 63,6% e 77,3%, respetivamente, quando medidas após a administração. A inibição da acetilcolinesterase (AChE) produzida pelo cloridrato de donepezilo nos glóbulos vermelhos revelou-se correlacionada com alterações na ADAS-cog, uma escala sensível que avalia aspetos selecionados da cognição. O potencial do cloridrato de donepezilo em alterar o curso da neuropatologia subjacente não foi estudado. Por conseguinte, o donepezilo não pode ser considerado como tendo qualquer efeito sobre a progressão da doença.

A eficácia do tratamento com donepezilo foi avaliada em quatro ensaios clínicos controlados com placebo, 2 com duração de 6 meses e com duração de 1 ano.

Nos ensaios clínicos de 6 meses foi efetuada uma análise aquando da conclusão do tratamento com donepezilo, utilizando uma associação de três critérios de eficácia: o ADAS-cog (avaliação do desempenho cognitivo), a Clinical Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (uma medida da função global) e a subescala Activities of Daily Living da Clinical Dementia

Rating Scale (avaliação das capacidades nos meios comunitários, domicílio, passatempos e cuidados pessoais).

Os doentes que satisfizeram os critérios apresentados abaixo foram considerados como doentes que respondem ao tratamento.

Resposta = Melhoria do ADAS-Cog em pelo menos 4 pontos
Sem deterioração do CIBIC
Sem deterioração da Subescala Activities of Daily Living da Clinical Dementia Rating Scale

	% de Resposta	
	População em intenção de tratar n = 365	População elegível n = 352
Grupo Placebo	10%	10%
Grupo Donepezilo 5 mg	18%*	18%*
Grupo Donepezilo 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$
** $p < 0,01$

O donepezilo provocou um aumento dose-dependente, estatisticamente significativo, na percentagem de doentes que foram considerados como doentes que respondem ao tratamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Os níveis plasmáticos máximos foram obtidos aproximadamente 3 a 4 horas após a administração oral. As concentrações plasmáticas e a área sob a curva aumentam proporcionalmente com a dose. A semivida de eliminação é de aproximadamente 70 horas, pelo que a administração múltipla de doses únicas diárias conduz a uma aproximação gradual do estado de equilíbrio. O estado de equilíbrio aproximado é alcançado em 3 semanas após o início da terapêutica. Quando é atingido o estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas de cloridrato de donepezilo e a respetiva atividade farmacodinâmica descrita apresentam pouca variabilidade ao longo do dia.
Os alimentos não afetaram a absorção do cloridrato de donepezilo.

Distribuição
Aproximadamente 95% do cloridrato de donepezilo liga-se às proteínas plasmáticas humanas. A ligação às proteínas plasmáticas do metabolito ativo 6-O-desmetildonepezilo não é conhecida. A distribuição do cloridrato de donepezilo em vários tecidos do organismo não foi definitivamente estudada. Contudo, num estudo ajustado para a massa corporal realizado em voluntários saudáveis do sexo masculino, 240 horas após a administração de uma dose única de 5mg de cloridrato de donepezilo marcado com 14C, não foi possível recuperar aproximadamente 28% do fármaco. Este

facto sugere que o cloridrato de donepezilo e/ou seus metabolitos podem persistir no organismo durante mais de 10 dias.

Biotransformação/Eliminação
O cloridrato de donepezilo é excretado na urina sob a forma inalterada e metabolizado pelo sistema do citocromo P-450 em múltiplos metabolitos, dos quais nem todos foram identificados. Após a administração de uma dose única de 5mg de cloridrato de donepezilo marcado com 14C, a radioatividade plasmática, expressa em termos de percentagem da dose administrada, esteve presente primariamente sob a forma de cloridrato de donepezilo intacto (30%), 6-O-desmetil donepezilo (11% - o único metabolito que evidencia atividade semelhante ao cloridrato de donepezilo), donepezilo-cis-N-óxido (9%), 5-O-desmetil donepezilo (7%) e conjugado glucoronido de 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente 57% da radioatividade total administrada foi recuperada na urina (17% sob a forma de donepezilo inalterado) e 14,5% nas fezes, sugerindo a biotransformação e a excreção urinária como principais vias de eliminação. Não existe evidência que sugira circulação entero-hepática do cloridrato de donepezilo e/ou de qualquer dos seus metabolitos.
As concentrações plasmáticas do donepezilo declinam com uma semivida de aproximadamente 70 horas.

Fatores como sexo, raça e tabagismo não têm influência clinicamente significativa nas concentrações plasmáticas do cloridrato de donepezilo. A farmacocinética do donepezilo não foi estudada formalmente em idosos saudáveis ou em doentes com doença de Alzheimer ou vascular. No entanto, os níveis plasmáticos médios em doentes revelaram-se de acordo com aqueles encontrados em voluntários jovens saudáveis.

Doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada apresentaram concentrações de donepezilo aumentadas no estado de equilíbrio; AUC média de 48% e Cmáx. média de 39% (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ensaios extensivos realizados em modelos animais demonstraram que este composto causa poucos efeitos para além dos efeitos farmacológicos desejados, o que está de acordo com a sua ação como estimulador colinérgico (ver secção 4.9). O donepezilo não é mutagénico em ensaios de mutação de células bacterianas e de mamíferos. Observaram-se alguns efeitos clastogénicos in vitro em concentrações claramente tóxicas para as células e cerca de 3000 vezes superiores às concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio. Não se observaram efeitos clastogénicos ou outros efeitos genotóxicos nos modelos de micronúcleos do ratinho in vivo. Nos estudos de carcinogenicidade a longo prazo efetuados em ratos e ratinhos não houve evidência de potencial oncogénico.

O cloridrato de donepezilo não teve qualquer efeito na fertilidade em ratos e não foi teratogénico em ratos ou coelhos, mas manifestou um ligeiro efeito sobre os nados mortos e sobrevivência das crias recém-nascidas quando administrado em ratos-fêmea grávidas, em doses 50 vezes superiores à dose utilizada no ser humano (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

<u>Núcleo:</u>
Lactose mono-hidratada,
Celulose microcristalina,

Amido de milho,
Hidroxipropilcelulose,
Estearato de magnésio.

Donepezilo Lixben 5 mg:
Revestimento:
Hipromelose 2910,
Dióxido de titânio (E171),
Macrogol 400,
Óxido de ferro amarelo (E172)

Donepezilo Lixben 10 mg:
Revestimento:
Hipromelose 2910,
Dióxido de titânio (E171),
Macrogol 400,
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de OPA/Alu/PVC-Alu.
Embalagens contendo 7, 10, 20, 28, 56 e 60 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alter, S.A.
Estrada Marco do Grilo
Zemouto,
2830 Coina
Portugal

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Donepezilo Lixben 5 mg Comprimidos
5023940 – blister de 7 comprimidos
5023957 – blister de 10 comprimidos
5289418 – blister de 14 comprimidos
5023965 – blister de 20 comprimidos
5023973 – blister de 28 comprimidos
5024005 – blister de 56 comprimidos
5024013 – blister de 60 comprimidos

Donepezilo Lixben 10 mg Comprimidos
5024021 – blister de 7 comprimidos
5024039 – blister de 10 comprimidos
5289426 – blister de 14 comprimidos
5024047 – blister de 20 comprimidos
5024054 – blister de 28 comprimidos
5024062 – blister de 56 comprimidos
5024070 – blister de 60 comprimidos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de Março de 2007

Data da renovação da autorização:29 de setembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO