

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ARICEPT 5 mg comprimidos revestidos por película
ARICEPT 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg de cloridrato de donepezilo, equivalentes a 4,56 mg de donepezilo na forma de base livre.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido de 5 mg contém 87,17 mg de lactose.

Cada comprimido contém 10 mg de cloridrato de donepezilo, equivalente a 9,12 mg de donepezilo na forma de base livre.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido de 10 mg contém 174,33 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

ARICEPT 5 mg comprimidos revestidos por película são brancos, de forma redonda e biconvexa, gravados com “ARICEPT” numa das faces e “5” na outra face.

ARICEPT 10 mg comprimidos revestidos por película são amarelos, de forma redonda e biconvexa, gravados com “ARICEPT” numa das faces e “10” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ARICEPT 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

ARICEPT 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 orientações 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 ARICEPT.

População pediátrica

Não é recomendada a utilização de ARICEPT 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

ARICEPT deve ser administrado por via oral, à noite, imediatamente antes de deitar.

No caso de distúrbios do sono, incluindo sonhos anormais, pesadelos ou insónia (ver secção 4.8) pode ser considerada a toma de ARICEPT de manhã.

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 ARICEPT em doentes com doença de Alzheimer grave, com outras formas de demência, ou com outros tipos de alterações de memória (por ex., deterioração cognitiva relacionada com a idade), não foi avaliada.

Anestesia

ARICEPT, 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 vagotônicos no ritmo cardíaco (por 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.

Foram notificados casos pós-comercialização de prolongamento do intervalo QTc e torsade de pointes (ver secções 4.5 e 4.8). Aconselha-se precaução em doentes com antecedentes pessoais ou familiares de QTc longo, em doentes tratados com medicamentos que afetam o intervalo QTc ou em doentes com doença cardíaca preexistente relevante (por exemplo, insuficiência cardíaca descompensada, enfarte do miocárdio recente, bradiarritmias) ou alterações dos eletrólitos (hipocaliemia, hipomagnesemia).

Pode ser necessária monitorização clínica (ECG).

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 ARICEPT 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 ARICEPT, 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 fosfoquinase, foi notificada como ocorrida muito raramente em associação com o donepezilo, particularmente em doentes tratados concomitantemente com antipsicóticos. Sinais adicionais podem incluir mioglobulinúria (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 ARICEPT 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 donepezilo, 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 de mortalidade no grupo placebo excedeu, numericamente, a do grupo de cloridrato de donepezilo.

Excipientes

Este medicamento contém lactose. Os 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.

Foram notificados casos de prolongamento do intervalo QTc e torsade de pointes para o donepezilo. É aconselhada precaução quando o donepezilo é utilizado em associação com outros medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc, podendo ser necessária monitorização clínica (ECG). Exemplos disso são:

- Antiarrítmicos da Classe IA (por exemplo, quinidina)
- Antiarrítmicos da Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol)
- Determinados antidepressivos (por exemplo, citalopram, escitalopram, amitriptilina)
- Outros antipsicóticos (por exemplo, derivados de fenotiazina, sertindol, pimozida, ziprasidona)
- Determinados antibióticos (por exemplo, claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina)

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 pré e pós-natal (ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica). Desconhece-se o risco potencial para os humanos.

Aricept 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 câibras 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, câibras musculares, fadiga, náuseas, vômitos 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 ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$ 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	Desconhecido
Infeções e infestações		Constipação				

Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia				
Perturbações do foro psiquiátrico		Alucinações ** Agitação** Comportamento agressivo** Sonhos anómalos e pesadelos**				Libido aumentada, Hipersexualidade
Doenças do sistema nervoso		Síncope* Tonturas Insónia	Convulsões*	Sintomas Extrapiramidais	Síndrome neuroléptica maligna	Pleurotótono (síndrome de Pisa)
Cardiopatias			Bradicardia	Bloqueio sinoauricular Bloqueio atrioventricular		Taquicardia ventricular polimórfica incluindo torsade de pointes; Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma
Doenças Gastrointestinais	Diarreia Náuseas	Vómitos Perturbações abdominais	Hemorragia gastrointestinal Úlceras gástricas e duodenais Hipersecreção salivar			
Afeções hepatobiliares				Insuficiência hepática incluindo hepatite***		
Afeções dos tecidos subcutâneos e subcutâneas		Erupção cutânea Prurido				
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Cãibras musculares			Rabdomiólise****	
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, incluindo quedas				

* 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 ARICEPT.

****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.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

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)

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, vômitos, 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 ARICEPT. 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 ARICEPT 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 ARICEPT não pode ser considerado como tendo qualquer efeito sobre a progressão da doença.

A eficácia do tratamento com ARICEPT 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 ARICEPT 5 mg	18%*	18%*
Grupo ARICEPT 10 mg	21%*	22%**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

O ARICEPT 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 ^{14}C , 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 ^{14}C , 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 C_{máx.} média de 39% (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ensaio 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

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Celulose microcristalina

Hidroxipropilcelulose

Estearato de magnésio

Revestimento:

Talco

Macrogol

Hipromelose

Dióxido de titânio "E171"
Óxido de ferro amarelo "E172" (10 mg apenas)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frascos: 3 anos

Blisters: 4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima dos 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos (HDPE)
Embalagens contendo 28, 30 e 100 comprimidos

Blisters (PVC/Alumínio)
Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 112 e 120 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

Laboratórios Pfizer, Lda
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 2574580 - 7 comprimidos revestidos, 5 mg, 1 blister de PVC/Alumínio
N.º de registo: 2574689 - 28 comprimidos revestidos, 5 mg, 2 blisters de PVC/Alumínio
N.º de registo: 2574788 - 56 comprimidos revestidos, 5 mg, 4 blisters de PVC/Alumínio
N.º de registo: 2574887 - 28 comprimidos revestidos, 10 mg, 2 blisters de PVC/Alumínio
N.º de registo: 2574986 - 56 comprimidos revestidos, 10 mg, 4 blisters de PVC/Alumínio

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

Data da primeira autorização: 23 de outubro 1997
Data da última renovação: 08 de março 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13/12/2022