

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Donepezil STADA 5 mg comprimate filmate

Donepezil STADA 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat Donepezil STADA 5 mg conține clorhidrat de donepezil 5 mg, echivalent cu donepezil 4,56 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat Donepezil STADA 5 mg conține lactoză anhidră 88,10 mg.

Fiecare comprimat filmat Donepezil STADA 10 mg conține clorhidrat de donepezil 10 mg, echivalent cu donepezil 9,12 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat Donepezil STADA 10 mg conține lactoză anhidră 176,20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Donepezil STADA 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă.

Diametru: 7,1 mm

Donepezil STADA 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă.

Diametru: 9,1 mm

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Donepezil STADA este indicat pentru tratamentul simptomatic al formelor ușoare până la moderat-severe de demență Alzheimer.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți/vârstnici

Doza inițială este de 5 mg donepezil pe zi (administrată în doză unică). Donepezil trebuie administrat oral, seara, imediat înainte de culcare. Doza de 5 mg donepezil pe zi trebuie menținută timp de cel puțin o lună, durată necesară evaluării răspunsului clinic inițial la tratament și atingerii concentrațiilor plasmatiche la starea de echilibru. În funcție de rezultatele clinice observate după o lună de tratament cu doza de 5 mg donepezil pe zi, doza poate fi crescută la 10 mg donepezil pe zi (administrată în doză unică). Doza zilnică maximă recomandată este de 10 mg. Dozele mai mari de 10 mg pe zi nu au fost studiate în studiile clinice.

Pentru Donepezil STADA 10 mg

Pentru doze nerealizabile/nepracticabile cu această concentrație, sunt disponibile alte concentrații ale acestui medicament.

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul demenței Alzheimer. Diagnosticul trebuie stabilit conform ghidurilor în vigoare (de exemplu, DSM IV, ICD 10). Tratamentul cu donepezil trebuie inițiat numai în condițiile existenței unei persoane însoțitoare care va monitoriza regulat administrarea medicamentului la pacient. Tratamentul de întreținere poate fi continuat atât timp cât asigură un beneficiu terapeutic pentru pacient. Prin urmare, beneficiul clinic al donepezilului trebuie reevaluat la intervale regulate de timp. Întreruperea tratamentului trebuie avută în vedere când nu mai există dovada efectului terapeutic. Răspunsul individual la tratamentul cu donepezil nu poate fi anticipat.

La întreruperea tratamentului, se observă o scădere gradată a efectelor benefice ale Donepezil STADA.

Insuficiență renală și hepatică

La pacienții cu insuficiență renală se poate utiliza o schemă de tratament similară, deoarece clearance-ul clorhidratului de donepezil nu este influențat de această afecțiune.

Din cauza posibilității expunerii crescute, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 5.2), creșterea dozei trebuie efectuată în funcție de tolerabilitatea individuală. Nu sunt disponibile date clinice cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți:

Donepezil STADA nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenți.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, derivați de piperidină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu a fost studiată utilizarea Donepezil STADA la pacienții cu demență Alzheimer severă, alte tipuri de demență sau alte tipuri de afectare a memoriei (de exemplu, declinul cognitiv determinat de vârsta înaintată).

Anestezie: fiind un inhibitor de colinesterază, este posibil să accentueze relaxarea musculară de tip succinilcolinic în timpul anesteziei.

Tulburări cardiovasculare: din cauza acțiunii lor farmacologice, inhibitorii de colinesterază pot prezenta efecte vagotonice asupra frecvenței cardiace (de exemplu, bradicardie). Acest fapt poate fi important, în mod particular, la pacienții cu boala nodului sinusal sau alte tulburări de conducere cardiacă supraventriculară, cum sunt blocul sinoatrial sau blocul atrioventricular.

Au fost raportate cazuri de sincopă și convulsii. La investigarea acestor pacienți, trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a blocului cardiac sau a pauzelor sinusale prelungite.

Tulburări gastro-intestinale: pacienții cu risc crescut de apariție a ulcerului, cum sunt cei cu antecedente de afecțiuni ulceroase sau cei care urmează tratament concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) trebuie monitorizați pentru apariția eventualelor simptome. Cu toate acestea, studiile clinice efectuate cu clorhidrat de donepezil nu indică vreo creștere, comparativ cu placebo, a incidenței ulcerelor gastro-duodenale și a hemoragiilor gastro-intestinale.

Tulburări uro-genitale: colinomimeticele pot determina obstrucție urinară, deși nu s-a observat în studiile clinice efectuate cu clorhidrat de donepezil.

Tulburări neurologice: convulsii-este posibil ca administrarea de colinomimetice să determine convulsii generalizate. Cu toate acestea, activitatea convulsivă poate fi și o manifestare a bolii Alzheimer.

Colinomimeticele pot avea capacitatea de a exacerba sau induce simptomele extrapiramidale.

Sindromul Neuroleptic Malign (SNM): apariția SNM, o afecțiune care pune viața în pericol, caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate posturală, confuzie și concentrații plasmatiche crescute ale creatin fosfokinazei a fost foarte rar raportată în timpul tratamentului cu donepezil, în special la pacienții la care se administrau concomitent și antipsihotice. În plus pot să apară și alte simptome, cum sunt mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. În cazul în care un pacient prezintă semne și simptome care indică apariția SNM sau prezintă febră ridicată inexplicabilă, fără alte semne clinice adiționale privind SNM, trebuie întrerupt orice tratament.

Tulburări pulmonare: din cauza acțiunii colinomimetice, inhibitorii de colinesterază trebuie administrați cu prudență la pacienții cu antecedente de astm bronșic sau boli pulmonare obstructive.

Administrarea de Donepezil STADA concomitent cu alți inhibitori de acetilcolinesterază, agoniști sau antagoniști ai sistemului colinergic trebuie evitată.

Insuficiență hepatică severă: nu există date disponibile privind pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Mortalitatea în studiile clinice privind demența vasculară

Au fost efectuate trei studii clinice cu durata de 6 luni, care au inclus pacienți care întruneau criteriile NINDS-AIREN privind demența vasculară (DV) probabilă sau posibilă. Criteriile NINDS-AIREN sunt concepute pentru identificarea pacienților la care demența pare să fie determinată exclusiv de anumite cauze vasculare și pentru a exclude pacienții cu demență Alzheimer.

În primul studiu, incidența mortalității a fost de 2/198 (1,0%) la administrarea dozei de 5 mg clorhidrat de donepezil, de 5/206 (2,4%) la administrarea dozei de 10 mg clorhidrat de donepezil și de 7/199 (3,5%) la administrarea placebo. În cel de-al doilea studiu, incidența mortalității a fost de 4/208 (1,9%) la administrarea dozei de 5 mg clorhidrat de donepezil, de 3/215 (1,4%) la administrarea dozei de 10 mg clorhidrat de donepezil și de 1/193 (0,5%) la administrarea placebo. În cel de-al treilea studiu, incidența mortalității a fost de 11/648 (1,7%) la administrarea dozei de 5 mg clorhidrat de donepezil și de 0/326 (0%) la administrarea placebo. În cele trei studii DV combinate, incidența mortalității în grupul la care s-a administrat clorhidrat de donepezil a fost mai mare numeric (1,7%), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (1,1%); totuși, această diferență nu a fost semnificativă statistic. Majoritatea deceselor survenite, fie la pacienții cărora li s-a administrat clorhidrat de donepezil, fie la cei la care s-a administrat placebo, par a fi determinate de diferite cauze de natură vasculară, care pot fi anticipate la pacienții vârstnici cu tulburări vasculare preexistente. O analiză a tuturor evenimentelor

vasculare grave, letale și non-letale nu a evidențiat nicio diferență între incidente, în grupul la care s-a administrat clorhidrat de donepezil, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

O analiză combinată a studiilor efectuate la pacienți cu boală Alzheimer (n=4146) și atunci când aceste studii de boală Alzheimer au fost combinate cu alte studii de demență incluzând studiile de demență vasculară (n =6888) a pus în evidență faptul că rata mortalității în grupul la care s-a administrat placebo a depășit rata mortalității înregistrată în grupul tratat cu donepezil.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La om, clorhidratul de donepezil și/sau oricare dintre metaboliții săi nu inhibă metabolizarea teofilinei, warfarinei, cimetidinei sau digoxinei. Metabolizarea clorhidratului de donepezil nu este influențată de administrarea concomitentă de digoxină sau cimetidină.

Studiile *in vitro* au arătat că izoenzimele citocromului P450 3A4 și, într-o mai mică măsură, izoenzimele 2D6 sunt implicate în metabolizarea clorhidratului de donepezil. Studiile de interacțiuni medicamentoase efectuate *in vitro* au demonstrat că, ketoconazolul și chinidina, inhibitori ai CYP3A4, respectiv CYP2D6 inhibă metabolizarea clorhidratului de donepezil. Prin urmare, aceștia și alți inhibitori ai CYP3A4, cum sunt itraconazolul și eritromicina și inhibitori ai CYP2D6, cum este fluoxetina, pot inhiba metabolizarea clorhidratului de donepezil. Într-un studiu realizat la voluntari sănătoși, ketoconazolul a crescut concentrația plasmatică medie de clorhidrat de donepezil cu aproximativ 30%.

Inductorii enzimatici, cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina și alcoolul etilic pot scădea valorile concentrațiilor plasmatică de clorhidrat de donepezil. Deoarece nu se cunoaște amploarea efectului inductor sau inhibitor, astfel de administrări concomitente trebuie efectuate cu prudență. Clorhidratul de donepezil este posibil să interacționeze cu medicamentele anticolinergice. De asemenea, are potențial de activitate sinergică în cazul tratamentului concomitent cu medicamente cum sunt succinilcolina, alte medicamente blocante neuromusculare sau agoniști colinergici sau medicamente beta-blocante care acționează asupra conducerii cardiace.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea clorhidratului de donepezil la gravide.

Studiile la animale nu au demonstrat efecte teratogene, dar au indicat toxicitate perinatală și postnatală (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut.

Donepezil STADA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Clorhidratul de donepezil este excretat în laptele femelelor de șobolani. La om, nu se cunoaște dacă clorhidratul de donepezil se excretă în lapte și nu există studii efectuate la femeile care alăptează. Prin urmare, femeile tratate cu clorhidrat de donepezil nu trebuie să alăpteze.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Donepezil STADA are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Demența poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau poate compromite capacitatea de a folosi utilaje. În plus, clorhidratul de donepezil poate induce fatigabilitate, amețeli și crampe musculare, în special la începutul tratamentului sau la creșterea dozei. Medicul curant trebuie să evalueze periodic capacitatea pacienților tratați cu clorhidratul de donepezil de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje complexe.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente evenimente adverse sunt diaree, crampe musculare, fatigabilitate, greață, vărsături și insomnie. Reacțiile adverse raportate ca mai mult decât un caz izolat, sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate și sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări		Coriză			
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie			
Tulburări psihice		Halucinații** Agitație** Comportament agresiv** Vise anormale și coșmaruri**			
Tulburări ale sistemului nervos		Sincopă* Amețeli Insomnie	Convulsii*	Simptome extrapiramidale	Sindrom neuroleptic malign
Tulburări cardiace			Bradicardie	Bloc sinoatrial Bloc atrioventricular	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Greață	Vărsături Tulburări abdominale	Hemoragii gastro-intestinale Ulcer gastric și ulcer duodenal		
Tulburări hepatobiliare				Disfuncție hepatică, incluzând hepatită***	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii Prurit			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Crampe musculare			Rabdomioliză* ***
Tulburări renale și ale căilor urinare		Incontinență urinară			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cefalee	Fatigabilitate Durere			

Investigații diagnostice			Creștere ușoară a concentrației plasmatice a creatin kinazei musculare		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Accidente			

*În cazul pacienților investigați pentru sincopă sau convulsii, trebuie luată în considerare posibilitatea de apariție a blocului cardiac sau a pauzelor sinusale prelungite (vezi pct. 4.4)

**Cazurile raportate de halucinații, vise anormale, coșmaruri, agitație și comportament agresiv s-au remis odată cu reducerea dozei sau la întreruperea tratamentului.

***În cazul apariției unei disfuncții hepatice inexplicabile, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Donepezil Stada.

**** Apariția rabdomiolizei a fost raportată independent de sindromul neuroleptic malign și în strânsă relație temporală cu inițierea dozei de donepezil sau cu creșterea dozei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Doza letală mediană estimată de clorhidrat de donepezil după administrarea unei doze orale unice la șoarece și șobolan este de 45 mg/kg, respectiv 32 mg/kg, fiind de aproximativ 225 de ori, respectiv de 160 de ori mai mare decât doza maximă recomandată la om de 10 mg donepezil pe zi. La animale au fost observate semne de stimulare colinergică dependente de doză, care au constat în reducerea mișcărilor spontane, poziție în decubit ventral, mers nesigur, lăcrimare, convulsii clonice, deprimare respiratorie, hipersalivație, mioză, fasciculații și scăderea temperaturii corporale.

Supradozajul cu inhibitori de colinesterază poate determina crize colinergice, caracterizate prin greață severă, vărsături, hipersalivație, transpirație, bradicardie, hipotensiune arterială, deprimare respiratorie, colaps și convulsii. Există posibilitatea scăderii marcate a tonusului muscular, care poate avea ca rezultat decesul, dacă sunt implicați și mușchii respiratori.

Abordare terapeutică

Ca în orice caz de supradozaj trebuie utilizate măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale. Anticolinergicele terțiare, cum este atropina, pot fi utilizate ca antidot în caz de supradozaj cu donepezil. Se recomandă administrarea intravenoasă treptată de sulfat de atropină până la apariția efectului dorit: se administrează i.v. o doză inițială de 1,0 până la 2,0 mg, dozele ulterioare fiind ajustate în funcție de răspunsul clinic. Au fost raportate răspunsuri atipice în ceea ce privește tensiunea arterială și frecvența cardiacă, în cazul administrării concomitente a altor colinomimetice cu

anticolinergice cuaternare, cum este glicopirolatul. Nu se cunoaște dacă clorhidratul de donepezil și/sau metaboliții săi pot fi eliminați prin dializă (hemodializă, dializă peritoneală sau hemofiltrare).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul demenței, psihoanaleptice codul ATC: N06DA02.

Clorhidratul de donepezil este un inhibitor specific și reversibil al acetilcolinesterazei, colinesteraza predominantă din creier. *In vitro*, clorhidratul de donepezil are o activitate inhibitorie asupra acetilcolinesterazei de 1000 ori mai mare decât a butirilcolinesterazei, o enzimă care este prezentă mai ales în afara sistemului nervos central.

Demență Alzheimer

La pacienții cu demență Alzheimer incluși în studii clinice, administrarea de doze unice zilnice de donepezil de 5 mg sau 10 mg a determinat, după atingerea stării de echilibru, o inhibare a activității acetilcolinesterazei (măsurată la nivelul membranei eritrocitare) de 63,6%, respectiv 77,3%, în cazul măsurării după administrarea dozei. S-a demonstrat că inhibarea acetilcolinesterazei (AChE) din hematii de către clorhidratul de donepezil se corelează cu modificările ADAS-cog, o scală sensibilă care evaluează anumite aspecte ale funcției cognitive. Potențialul clorhidratului de donepezil de a modifica progresia neuropatologiei preexistente nu a fost studiat. Astfel, nu poate fi considerat că donepezilul are vreun efect asupra progresiei bolii.

Eficacitatea tratamentului cu clorhidrat de donepezil a fost investigată în cadrul a patru studii clinice controlate placebo, 2 studii cu durată de 6 luni și 2 studii cu durată de 1 an.

În cadrul studiilor clinice cu durată de 6 luni, s-a efectuat o analiză la terminarea tratamentului cu donepezil, utilizând o combinație de 3 criterii de eficacitate: ADAS-Cog (o scală de măsurare a performanțelor cognitive), interviul clinicianului bazat pe informațiile primite de la persoana care îngrijește pacientul (CIBIC – o scală de măsurare a funcției globale) și o subscală a activităților cotidiene din cadrul scalei de evaluare a demenței clinice (o scală de apreciere a capacității de relaționare în comunitate, la domiciliu și a activităților legate de pasiuni și igienă personală).

Pacienții care au îndeplinit criteriile prezentate mai jos se consideră că răspund la tratament.

Răspuns = Ameliorarea ADAS-Cog cu cel puțin 4 puncte

Fără deteriorare a CIBIC

Fără deteriorare a subscalei activităților cotidiene din cadrul scalei de evaluare a demenței clinice

	% Răspuns	
	Populația în intenție de tratament n=365	Numărul de pacienți evaluabili n=352
Grupul la care s-a administrat placebo	10%	10%
Grupul la care s-a administrat clorhidrat de donepezil 5mg	18%*	18%*
Grupul la care s-a administrat clorhidrat de donepezil 10mg	21%*	22%**

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

Clorhidratul de donepezil a determinat o creștere dependentă de doză și statistic semnificativă a procentului de pacienți care se consideră că răspund la tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: concentrațiile plasmatice maxime se ating la 3 până la 4 ore după administrarea orală. Concentrațiile plasmatice și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp cresc proporțional cu doza. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 70 de ore, astfel încât administrarea repetată a dozelor unice zilnice determină atingerea treptată a unei stări de echilibru. Concentrația plasmatică la starea de echilibru aproximativă este atinsă în decurs de 3 săptămâni de la inițierea terapiei. După atingerea stării de echilibru, concentrația plasmatică de clorhidrat de donepezil și activitatea sa farmacodinamică prezintă o variabilitate mică pe parcursul unei zile.

Alimentele nu influențează absorbția clorhidratului de donepezil.

Distribuție: clorhidratul de donepezil se leagă în proporție de aproximativ 95% de proteinele plasmatice umane. Legarea de proteinele plasmatice a metabolitului activ 6-O-demetildonepezil nu este cunoscută. Distribuția clorhidratului de donepezil în diferite țesuturi ale organismului nu a fost studiată corespunzător. Cu toate acestea, într-un studiu efectuat la bărbați voluntari sănătoși, la 240 de ore după administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat cu ^{14}C , aproximativ 28% din cantitatea marcată nu a fost regăsită. Aceasta sugerează faptul că clorhidratul de donepezil și/sau metaboliții săi persistă în organism mai mult de 10 zile.

Metabolizare/Eliminare: clorhidratul de donepezil este excretat în urină sub formă nemodificată, precum și metabolizat prin intermediul sistemului citocromului P450 în mai mulți metaboliți, dintre care nu toți au fost identificați. După administrarea unei doze unice de 5 mg clorhidrat de donepezil marcat cu ^{14}C , radioactivitatea plasmatică, exprimată ca procent din doza administrată a fost prezentă, în principal, sub formă de clorhidrat de donepezil nemodificat (30%), 6-O-di-metil-donepezil (11% - singurul metabolit care prezintă activitate similară cu clorhidratul de donepezil), donepezil-cis-N-oxid (9%), 5-O-di-metil-donepezil (7%) și glucuronoconjugatul 5-O-di-metil-donepezil (3%). Aproximativ 57% din radioactivitatea totală administrată a fost regăsită în urină (17% ca donepezil nemodificat) și 14,5% a fost regăsită în materiile fecale, sugerând biotransformarea și excreția urinară ca fiind principalele căi de eliminare. Nu există dovezi care să sugereze existența unui circuit enterohepatic a clorhidratului de donepezil și/sau a vreunui din metaboliții săi.

Concentrația plasmatică de donepezil scade exponențial, cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 70 de ore.

Sexul, rasa și fumatul nu au o influență semnificativă clinic asupra concentrației plasmatice de clorhidrat de donepezil. Farmacocinetica clorhidratului de donepezil nu a fost studiată în mod expres la pacienții vârstnici sănătoși sau la pacienții cu demență Alzheimer sau demență vasculară. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatice medii la acești pacienți sunt asemănătoare cu cele măsurate la voluntarii sănătoși tineri.

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată au prezentat o creștere a concentrațiilor plasmatice ale clorhidratului de donepezil la starea de echilibru: valori medii ale ASC mai mari cu 48 % și valori medii ale C_{\max} mai mari cu 39% (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Investigarea extensivă la animale a demonstrat că donepezilul are doar în mică măsură și alte efecte, în plus față de efectele farmacologice de stimulare colinergică (vezi pct. 4.9). În studiile de mutagenză s-a dovedit că clorhidratul de donepezil nu are efecte mutagene asupra celulelor bacteriene sau de mamifere. *In vitro*, s-au observat unele efecte clastogene la concentrații mai mari decât cele care induc toxicitate celulară și de 3000 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice la starea de echilibru. *In vivo*, la testul micronucleilor efectuat la șoarece nu au fost observate efecte clastogene sau alte efecte genotoxice. Studiile de carcinogenză pe termen lung nu au relevat un potențial carcinogen la șobolani sau șoareci.

Clorhidratul de donepezil nu a avut efect asupra fertilității la șobolani și nu a determinat malformații congenitale la șobolani și iepuri, dar în cazul administrării la femele gestante de șobolan în doze de 50 de ori mai mari decât dozele recomandate la om, a avut o influență ușoară asupra parturii, cu puși născuți morți și asupra viabilității puilor născuți prematur (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză anhidră

Amidon pregelatinizat (de porumb)

Fostat acid de calciu dihidrat

Talc

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film:

Hipromeloză

Hidroxiopropilceluloză

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Excipient suplimentar pentru Donepezil STADA 10 mg: oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/Al

Cutii cu 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 126, 154, 182, 196 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA HEMOFARM S.R.L.
Calea Torontalului, km.6, 300633, Timișoara,
Județul Timiș, România

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Donepezil STADA 5 mg comprimate filmate: 7254/2014/01-18

Donepezil STADA 10 mg comprimate filmate: 7255/2014/01-18

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Decembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2019