

**Nepezil<sup>®</sup>**  
**Cloridrato de donepezila**

**Empresa:** Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

**Forma farmacêutica:** comprimido revestido

**Concentrações:** 5 mg e 10 mg

## **MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

### **I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

#### **NEPEZIL®**

cloridrato de donepezila

#### **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 5 mg: embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 10 mg: embalagens com 30 comprimidos.

#### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de cloridrato de donepezila contém:

cloridrato de donepezila..... 5 mg

(equivalente a 4,56 mg de donepezila base)

Excipientes: amido, lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, talco e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de cloridrato de donepezila contém:

cloridrato de donepezila..... 10 mg

(equivalente a 9,12 mg de donepezila base)

Excipientes: amido, lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

### **II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

**NEPEZIL®** (cloridrato de donepezila) é indicado para o tratamento sintomático da demência de Alzheimer de intensidade leve, moderadamente grave e grave. O diagnóstico da demência de Alzheimer deve ser realizado de acordo com guias aceitos, como DSM IV, CID 10.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

##### **Doença de Alzheimer Leve a Moderadamente Grave** <sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>

Em pacientes com demência de Alzheimer participantes de estudos clínicos, a administração de doses únicas diárias de 5 mg ou 10 mg de cloridrato de donepezila provocou a inibição no estado de equilíbrio da atividade da acetilcolinesterase (medida nas membranas dos eritrócitos) de 63,6% e 77,3%, respectivamente. Demonstrou-se que a inibição da acetilcolinesterase (AChE) em eritrócitos pela donepezila está correlacionada a alterações da ADAS-Cog, uma escala sensível que avalia alguns aspectos da cognição. O potencial da donepezila de alterar o curso da neuropatologia subjacente ainda não foi estudado.

Nos estudos clínicos com pacientes com doença de Alzheimer de grau leve a moderado, foi realizada uma análise ao final de 6 meses de tratamento com o cloridrato de donepezila usando uma combinação de três critérios de eficácia: a ADAS-Cog, a CIBIC-plus (sigla em inglês para Impressão da Alteração com Base na Entrevista com o Médico com Informação dos Dados pelo Cuidador -- medida de desempenho global) e as Atividades Combinadas dos Domínios de Atividades Diárias

da Escala de Graduação da Demência Clínica -- CDR (medida da capacidade de relacionamento na comunidade e em casa, *hobbies* e cuidado pessoal).

Os pacientes que atenderam aos critérios apresentados a seguir foram considerados respondedores ao tratamento.

Resposta = Melhora da ADAS-Cog de, no mínimo, 4 pontos

Ausência de piora da CIBIC-plus

Ausência de piora das Atividades Combinadas dos Domínios de Atividades Diárias da CDR

Grupo de tratamento	% de Resposta	
	População ITT n = 365	População de Avaliação n = 352
Grupo Placebo	10%	10%
Grupo donepezila 5 mg	18%*	18%*
Grupo donepezila 10 mg	21%*	22%*

\*p<0,05; \*\*p<0,01

O cloridrato de donepezila promoveu aumento dose-dependente estatisticamente significativo da porcentagem de pacientes considerados respondedores ao tratamento. As porcentagens de pacientes randomizados que completaram o estudo foram: Placebo 80%, 5 mg/dia 85% e 10 mg/dia 68%.

Tanto os pacientes designados para o grupo placebo como os para o grupo cloridrato de donepezila apresentaram uma ampla gama de respostas, mas os grupos com tratamento ativo apresentaram maior probabilidade de apresentar melhoras mais significativas.

Quanto à distribuição de frequência de pontuações CIBIC-plus atingidas pelos pacientes designados para cada um dos três grupos de tratamento que completaram 24 semanas de tratamento, as diferenças médias entre o medicamento e o placebo nesses grupos de pacientes foram de 0,35 unidades e 0,39 unidades para 5 mg/dia e 10 mg/dia de cloridrato de donepezila, respectivamente. As diferenças foram estatisticamente significativas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois tratamentos ativos.

### **Doença de Alzheimer Grave** <sup>6, 7</sup>

Estudo sueco de 6 meses

A eficácia de cloridrato de donepezila no tratamento da doença de Alzheimer grave é demonstrada pelos resultados de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo conduzido na Suécia (estudo de 6 meses) em pacientes com doença de Alzheimer provável ou possível, diagnosticada pelos critérios NINCDS-ADRDA e DSM-IV, MMSE: variação de 1-10. Duzentos e quarenta e oito (248) pacientes com doença de Alzheimer grave foram randomizados para cloridrato de donepezila ou placebo. Para os pacientes randomizados para cloridrato de donepezila, o tratamento foi iniciado com 5 mg uma vez ao dia durante 28 dias e depois houve aumento para 10 mg uma vez ao dia. No final do período de tratamento de 6 meses, 90,5% dos pacientes tratados com cloridrato de donepezila estavam recebendo a dose de 10 mg. A idade média dos pacientes era de 84,9 anos, com uma variação de 59 a 99. Aproximadamente 77% dos pacientes eram mulheres e 23% eram homens. Quase todos os pacientes eram caucasianos. A doença de Alzheimer provável foi diagnosticada na maioria dos pacientes (83,6% dos pacientes tratados com cloridrato de donepezila e 84,2% dos pacientes tratados com placebo).

Efeitos sobre o ADCS-ADL-grave: Após 6 meses de tratamento, a diferença média nas classificações de alteração de ADCS-ADL-grave para pacientes tratados com cloridrato de donepezila, em comparação aos pacientes tratados com placebo, foi de 1,8 unidades. O tratamento com cloridrato de donepezila foi, do ponto de vista estatístico, significativamente superior ao placebo, ou seja, o grupo com cloridrato de donepezila foi mais provável de mostrar uma diminuição menor ou uma melhora.

#### Estudo multicêntrico em vários países em pacientes com doença de Alzheimer grave

Um estudo multinacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, grupo-paralelo, de 24 semanas com pacientes com doença de Alzheimer grave também foi conduzido. Um total de 343 indivíduos foram randomizados, 176 com cloridrato de donepezila e 167 com placebo. Os pacientes receberam 5 mg/dia de donepezila (de liberação imediata) nas primeiras 6 semanas, seguida de 10 mg/dia de cloridrato de donepezila no restante da fase duplo-cega do estudo.

O cloridrato de donepezila foi, do ponto de vista estatístico, significativamente superior ao placebo na pontuação SIB no parâmetro para ambas as populações do ITT LOCF (diferença média do LS de 5,32 pontos;  $P=0,0001$ ).

No CIBIC-plus, a diferença favoreceu o tratamento com cloridrato de donepezila, mas não atingiu significância estatística ( $P=0,0905$ ). Entretanto, após a queda do ponto 7 da escala para o ponto 3 (melhora, nenhuma mudança ou piora), houve diferenças estatisticamente significativas favorecendo o grupo de cloridrato de donepezila em relação ao grupo placebo para ambas as população do ITT LOCF ( $P=0,0156$ ).

1. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15 week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med* 1998 May 11;158(9):1021-31.
2. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24 week, double-blind, placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50(1): 136-45.
3. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Amer J Psychiatr* 1984; 141: 1356-64.
4. Joffres C, Graham J, Rockwood K. Qualitative analysis of the clinical interview based impression of change (Plus): methodological issues and implications for clinical research. *Int Psychogeriatr*. 2000;12:403-13.
5. Morris J. The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-14.
6. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: doubleblind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006;367:1057-65.
7. Black SE, Doody R, Li H, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2007;69:459-69.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Descrição**

Cloridrato de donepezila é um inibidor seletivo reversível da enzima acetilcolinesterase, a colinesterase predominante no cérebro.

É quimicamente conhecido como cloridrato de  $(\pm)$ -2,3-diidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]metil]-1H-inden-1-ona. O cloridrato de donepezila é comumente mencionado na literatura farmacológica como E2020. Sua fórmula molecular é  $C_{24}H_{29}NO_3HCl$  e seu peso molecular é 415,96. O cloridrato de donepezila é um pó

branco cristalino totalmente solúvel em clorofórmio, solúvel em água e em ácido acético glacial, muito pouco solúvel em etanol e em acetonitrila e praticamente insolúvel em acetato de etila e n-hexano.

### **Farmacologia Clínica**

As teorias atuais sobre a etiologia patológica dos sinais cognitivos e dos sintomas da doença de Alzheimer atribuem alguns deles a uma deficiência da neurotransmissão colinérgica. Acredita-se que o cloridrato de donepezila exerça sua ação terapêutica incrementando a função colinérgica. Isto se dá com o aumento da concentração da acetilcolina através da inibição reversível da hidrólise pela acetilcolinesterase. Não há comprovação de que o donepezila mude o curso do processo de demência subjacente.

### **Farmacocinética**

#### **Absorção**

Os níveis plasmáticos máximos são atingidos aproximadamente 3 a 4 horas após a administração oral. As concentrações plasmáticas e a AUC aumentaram de forma proporcional à dose. A meia-vida de distribuição terminal é de aproximadamente 70 horas. Assim, a administração de doses únicas diárias múltiplas resulta em aproximação gradativa do estado de equilíbrio. O estado de equilíbrio é atingido em 2-3 semanas após o início da terapia. Uma vez atingido o estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas do cloridrato de donepezila e a atividade farmacodinâmica relacionada mostram pouca variabilidade em relação ao decorrer do dia. Os alimentos não alteraram a absorção do cloridrato de donepezila.

#### **Distribuição**

A donepezila apresenta taxa de ligação a proteínas plasmáticas humanas de 95%. Em um estudo de equilíbrio de massa conduzido em homens voluntários saudáveis, 240 h após a administração de uma dose única de 5 mg de cloridrato de donepezila marcado com  $^{14}\text{C}$ , aproximadamente 28% do fármaco marcado permaneceu não recuperado. Isso indica que a donepezila e/ou seus metabólitos podem persistir no organismo por mais de 10 dias.

#### **Metabolismo e Excreção**

A donepezila é metabolizada pelo fígado e a via predominante de eliminação da donepezila inalterada e seus metabólitos é renal, uma vez que 79% da dose recuperada foi encontrada na urina e os 21% restantes nas fezes.

Além disso, o fármaco-mãe (donepezila) é o produto de eliminação predominante na urina. Os metabólitos mais importantes da donepezila são o M1 e o M2 (via O-desalquilação e hidroxilação), o M11 e o M12 (via glicuronidação do M1 e do M2, respectivamente), o M4 (via hidrólise) e o M6 (via N-oxidação). As concentrações plasmáticas da donepezila diminuíram com meia-vida de aproximadamente 70 horas. Sexo, raça e história de tabagismo não influenciaram de modo clinicamente significativo as concentrações plasmáticas da donepezila. A farmacocinética da donepezila ainda não foi formalmente estudada em pacientes com doença de Alzheimer. No entanto, os níveis plasmáticos médios dos pacientes foram bem próximos dos observados em voluntários saudáveis.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Cloridrato de donepezila está contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de donepezila, derivados de piperidina ou qualquer excipiente usado na formulação.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Advertências**

#### **Anestesia**

Cloridrato de donepezila, como um inibidor da colinesterase, pode exacerbar o relaxamento muscular tipo succinilcolina durante a anestesia.

#### **Condições Cardiovasculares**

Devido a sua ação farmacológica, os inibidores da colinesterase podem ter efeitos vagotônicos sobre a frequência cardíaca (p.ex., bradicardia). O potencial desta ação pode ser particularmente importante em pacientes com alteração do nó sinoatrial ou outras de condução cardíaca supraventricular, como bloqueio sinoatrial e atrioventricular. Episódios de síncope foram relatados em associações com o uso de cloridrato de donepezila.

#### **Condições Gastrintestinais**

Através de sua ação primária, os inibidores da colinesterase podem aumentar a secreção ácida gástrica devido ao aumento da atividade colinérgica. Portanto, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sintomas de sangramento gastrointestinal ativo ou oculto, especialmente aqueles com maior risco de desenvolver úlceras, p.ex. aqueles com história de doença ulcerosa ou recebendo drogas anti-inflamatórias não esteroides concomitantes. Estudos clínicos de cloridrato de donepezila em doses de 5 mg/dia a 10mg/dia não demonstraram aumento, em relação ao placebo, na incidência de doença ulcerosa péptica ou sangramento gastrointestinal.

Cloridrato de donepezila, como consequência previsível de suas propriedades farmacológicas, pode produzir diarreia, náusea e vômito. Esses efeitos, quando ocorrem, aparecem com mais frequência na dose de 10 mg/dia do que na dose de 5 mg/dia. Na maioria dos casos, esses efeitos têm sido leves e transitórios, algumas vezes durando de 1 a 3 semanas, e têm se resolvido com o uso continuado de cloridrato de donepezila. Os pacientes devem ser cuidadosamente observados no início do tratamento e após o aumento da dose.

#### **Condições Neurológicas**

Acredita-se que os colinomiméticos tenham um certo potencial para causar convulsões generalizadas. Entretanto, tal situação pode ser também uma manifestação da doença de Alzheimer.

#### **Condições Pulmonares**

Devido a suas ações colinomiméticas, os inibidores da colinesterase devem ser prescritos com cuidado a pacientes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

#### **Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir Veículos e Operar Máquinas**

A demência de Alzheimer pode causar comprometimento do desempenho da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Além disso, o cloridrato de donepezila pode causar fadiga, tontura e câibras musculares, principalmente ao iniciar ou aumentar a dose.

#### **Gravidez**

Os estudos de teratologia conduzidos em ratas prenhes nas doses até cerca de 35 vezes a dose humana (com base no peso corpóreo) e em coelhas prenhes nas doses até aproximadamente 22 vezes a dose humana máxima aprovada (23 mg/dia) não revelaram evidências de potencial teratogênico. No entanto, em um estudo no qual ratas prenhes receberam aproximadamente 22 vezes a dose humana do Dia 17 da



gestação ao Dia 20 pós-parto, houve pequeno aumento de natimortos e pequena diminuição da sobrevivência dos filhotes até o Dia 4 pós-parto. Não foi observado efeito na dose seguinte mais baixa testada, aproximadamente 6,5 vezes a dose humana.

Não há estudos adequados ou bem controlados em mulheres grávidas. O cloridrato de donepezila deve ser usado durante a gravidez apenas se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais ao feto.

#### **Lactação**

Não se sabe se o cloridrato de donepezila é excretado no leite humano e não existem estudos em mulheres lactantes.

#### **Categoria de risco na gravidez: C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Precauções**

Durante o tratamento com cloridrato de donepezila o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

**Este medicamento pode causar doping.**

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Deve-se evitar a administração do cloridrato de donepezila concomitantemente a outros inibidores da colinesterase.

O cloridrato de donepezila e seus metabólitos não inibem o metabolismo da teofilina, varfarina, cimetidina, digoxina, tioridazina, risperidona e sertralina em humanos. O metabolismo do cloridrato de donepezila não é alterado pela administração concomitante de digoxina, cimetidina, tioridazina, risperidona e sertralina. Em um estudo em pacientes com doença de Parkinson que receberam tratamento ideal com L-dopa/carbidopa, a administração do cloridrato de donepezila por 21 dias não teve efeitos sobre os níveis sanguíneos da L-dopa ou da carbidopa. Nesse estudo, não foram observados efeitos sobre a atividade motora. Os estudos *in vitro* demonstraram que a isoenzima 3A4 do citocromo P450 e, em menor grau, a 2D6 estão envolvidas no metabolismo da donepezila. Os estudos de interação medicamentosa realizados *in vitro* demonstram que o cetoconazol e a quinidina, inibidores conhecidos da CYP3A4 e da CYP2D6, respectivamente, inibem o metabolismo da donepezila. Portanto, esses e outros inibidores da CYP3A4, como o itraconazol e a eritromicina, e os inibidores da CYP2D6, como a fluoxetina, poderiam inibir o metabolismo da donepezila. Em um estudo em voluntários saudáveis, o cetoconazol aumentou as concentrações médias da donepezila em cerca de 30%. Esses aumentos são menores que os provocados pelo cetoconazol para outros agentes que utilizam a mesma via da CYP3A4. A administração da donepezila não tem efeito sobre a farmacocinética do cetoconazol. Com base em estudos *in vitro*, a donepezila demonstra pequena ou nenhuma evidência de inibição direta da CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C19 em concentrações clinicamente relevantes.

Os indutores enzimáticos, como a rifampicina, a fenitoína, a carbamazepina e o álcool, podem reduzir os níveis de donepezila. Como a magnitude do efeito inibitório ou indutor ainda é desconhecida, essas associações medicamentosas devem ser usadas com cautela. O cloridrato de donepezila tem potencial para interferir com medicamentos com ação anticolinérgica. Também há potencial para atividade sinérgica com o tratamento concomitante com medicamentos como a succinilcolina e

outros bloqueadores neuromusculares, mas um estudo *in vitro* demonstrou que o cloridrato de donepezila apresenta efeitos mínimos sobre a hidrólise da succinilcolina. Também existe potencial para ação sinérgica com agonistas colinérgicos ou betabloqueadores que apresentam efeitos sobre a condução cardíaca. A donepezila não foi um substrato da glicoproteína-P em um estudo *in vitro*.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Características físicas:

**NEPEZIL® 5 mg:** comprimido de coloração branca a quase branca, circular, biconvexo, revestido por uma película e gravado com “5” de um lado e sulcado do outro lado.

**NEPEZIL® 10 mg:** comprimido de coloração pêssego, circular, biconvexo, revestidos por uma película e gravado com “10” de um lado e sulcado do outro lado.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Modo de Usar**

Cloridrato de donepezila deve ser administrado por via oral e deve ser tomado à noite, logo antes de deitar.

### **Posologia**

#### **Adultos/Idosos**

O cloridrato de donepezila deve ser tomado por via oral, uma vez por dia. As doses clinicamente eficazes são 5 e 10 mg nos pacientes com doença leve a moderadamente grave. A dose de 10 mg é a dose clinicamente eficaz nos pacientes com doença moderadamente grave a grave. A dose inicial é de 5 mg/dia e pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4 a 6 semanas.

#### **Tratamento de Manutenção**

O tratamento de manutenção pode ser mantido enquanto houver benefício terapêutico para o paciente.

Com a descontinuação do tratamento, observa-se diminuição gradativa dos efeitos benéficos do cloridrato de donepezila. Não há evidências de efeito rebote ou de abstinência após a descontinuação repentina da terapia.

#### **Comprometimento Renal e Hepático**

Os pacientes com insuficiência hepática leve a moderada ou renal podem seguir um esquema posológico semelhante porque a depuração do cloridrato de donepezila não é significativamente alterada por essas condições.



### Crianças

Não existem estudos adequados e bem controlados para documentar a segurança e a eficácia do cloridrato de donepezila em qualquer tipo da doença que ocorre em crianças.

**NEPEZIL® deve ser tomado à noite, logo antes de deitar.**

**NEPEZIL® poderá ser tomado com ou sem alimentos.**

A dose de cloridrato de donepezila não deve ser duplicada caso o paciente esqueça uma dose.

**Este medicamento pode ser partido.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas estão relacionadas de acordo com a frequência do CIOMS:

Muito Comum:  $\geq 10\%$

Comum:  $\geq 1\%$  e  $< 10\%$

Incomum:  $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$

Rara:  $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$

Muito Rara:  $< 0,01\%$

### Doença de Alzheimer Leve a Moderadamente Grave

Os eventos adversos apresentados foram:

Reação muito comum: diarreia, cefaleia e náusea.

Reação comum: dores, acidentes, fadiga, síncope, vômitos, anorexia, câibras, insônia, tontura, resfriado comum e distúrbios abdominais.

Foram observados casos de bradicardia, bloqueio sinoatrial e bloqueio atrioventricular.

Não foram observadas anormalidades relevantes nos valores laboratoriais associados ao tratamento, com exceção dos pequenos aumentos das concentrações séricas de creatinina quinase muscular.

Tabela 1. Eventos adversos relatados nos estudos clínicos controlados em no mínimo 2% dos pacientes com doença de Alzheimer leve a moderadamente grave em uso de cloridrato de donepezila e com frequência mais alta que no grupo placebo.

SISTEMA CORPÓREO / EVENTO ADVERSO	donepezila (n=747)	Placebo (n=355)
<b>Porcentagem de Pacientes com Algum Efeito</b>	<b>74%</b>	<b>72%</b>
<b>Corpo como um todo</b>		
Cefaleia	10%	9%
Dor, vários locais	9%	8%
Acidente	7%	6%
Fadiga	5%	3%
<b>Sistema Cardiovascular</b>		
Síncope	2%	1%
<b>Sistema Digestivo</b>		
Náusea	11%	6%
Diarreia	10%	5%
Vômitos	5%	3%
Anorexia	4%	2%
<b>Sistema Músculo-Esquelético</b>		
Câibras	6%	2%
<b>Sistema Nervoso</b>		

Insônia	9%	6%
Tontura	8%	6%
<b>Sintomas Psiquiátricos</b>		
Sonhos Anormais	3%	0%

### **Doença de Alzheimer Grave**

Os eventos adversos apresentados foram:

Reação muito comum: diarreia e quedas.

Reação comum: infecção do trato urinário, nasofaringite, vômitos, agitação, náuseas, cefaleia e agressividade.

Tabela 2. Eventos adversos relatados nos estudos clínicos controlados em no mínimo 5% dos pacientes com doença de Alzheimer grave em uso de cloridrato de donepezila e com frequência mais alta que no grupo placebo.

<b>SISTEMA CORPÓREO / EVENTO ADVERSO</b>	<b>donepezila (n=573, 477) randomizados para 10 mg, 96 randomizados para 5 mg ) (%)</b>	<b>Placebo (n=465)(%)</b>
<b><i>Número total de Pacientes com um Efeito Adverso (todas as causalidades)</i></b>	80,8	74,0
Diarreia	10,3	4,1
Queda	10,1	8,8
Infecção do trato urinário	8,2	7,1
Nasofaringite	8,2	6,2
Vômito	7,5	3,9
Agitação	6,3	6,5
Náusea	5,6	2,6
Cefaleia	5,1	3,0
Agressão	5,1	2,4

### **Experiência Pós-Comercialização**

Tem havido relatos pós-comercialização de alucinações, agitação, comportamento agressivo, convulsão, hepatite, úlcera gástrica, úlcera duodenal e hemorragia gastrointestinal.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## **10. SUPERDOSE**

### **Dados de Estudos em Animais**

As doses letais medianas estimadas ou a dose letal do cloridrato de donepezila após a administração de uma dose única oral em camundongos, ratos e cães é de 45, 32 e 15 mg/kg, respectivamente, ou aproximadamente 98, 70 e 33 vezes a dose

humana recomendada máxima de 23 mg por dia. Foram observados em animais sinais de estímulo colinérgico relacionados à dose que incluíram movimento espontâneo reduzido, posição ventral, marcha cambaleante, lacrimejamento, convulsões clônicas, depressão respiratória, salivação, miose, fasciculação, tremores e diminuição da temperatura da superfície corpórea.

### **Sintomas da Superdosagem**

A superdosagem com inibidores da colinesterase pode resultar em crise colinérgica caracterizada por náusea grave, vômitos, salivação, sudorese, bradicardia, hipotensão, depressão respiratória, colapso e convulsões. Existe a possibilidade de aumento da fraqueza muscular, que pode resultar em óbito se os músculos respiratórios forem envolvidos.

### **Tratamento**

Como em qualquer caso de superdosagem, medidas gerais de suporte devem ser adotadas. Os anticolinérgicos terciários, como a atropina, podem ser eficazes na superdosagem com o cloridrato de donepezila. Não se sabe se o cloridrato de donepezila e/ou seus metabólitos podem ser removidos por diálise (hemodiálise, diálise peritoneal ou hemofiltração).

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III) DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

MS: 1.3764.0127

Farm. Resp.: Dra. Juliana Aguirre M. Pinto

CRF-ES nº 3198

Fabricado por: Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad-382 721, Dist Mehsana, Gujarat, Índia.



Importado por: Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra – ES.

CNPJ 02.433.631/0001-20

Indústria Brasileira



NE\_BU\_PAC\_02.14

## Anexo B

### NEPEZIL<sup>®</sup> HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA (BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE)

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/07/2013	0561302137	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Primeira inclusão da bula no bulário eletrônico, conforme a bula do medicamento referência.	VP/VPS	Todas
28/02/2014	Será gerado no momento desse peticionamento	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apresentações</li> <li>- Resultados de eficácia</li> <li>- Cuidados de armazenamento do medicamento</li> <li>- Posologia e modo de usar</li> </ul>	VPS	Todas