

CLORIDRATO DE DONEPEZILA

CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

COMPRIMIDOS REVESTIDOS

5 MG E 10 MG

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**cloridrato de donepezila****“Medicamento genérico Lei nº. 9.787, de 1999”****APRESENTAÇÕES**

Embalagens contendo 10, 28, 30, 200, 250 e 500 comprimidos revestidos

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Princípio ativo: cloridrato de donepezila

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de donepezila 5 mg

(equivalente a 4,56 mg de donepezila)

Excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido

(Excipientes: amido pré gelatinizado, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, lactose, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio)

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de donepezila 10 mg

(equivalente a 9,12 mg de donepezila)

Excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido

(Excipientes: amido pré gelatinizado, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose, lactose, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O 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 os critérios científicos aceitos, como DSM IV, ICD10.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Doença de Alzheimer Leve a Moderadamente Grave^{1, 2, 3, 4, 5}**

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 à 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%

Unidade I – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500

Unidade II – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500

Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250

Edifício Valério – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

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 melhorias 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^{6,7}

Estudo sueco de 6 meses

A eficácia do 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 o cloridrato de donepezila ou placebo. Para os pacientes randomizados para o 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 o cloridrato de donepezila, em comparação aos pacientes tratados com placebo, foi de 1,8 unidades. O tratamento com o cloridrato de donepezila foi, do ponto de vista estatístico, significativamente superior ao placebo, ou seja, o grupo do 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 foi randomizado, 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 populações do ITT LOCF (P=0,0156).

Referências Bibliográficas

- 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.
- 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.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Amer J Psychiatr* 1984;141:1356-64.
- 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.
- 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: double-blind, 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

O 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-(fenilmethyl)-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 a 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 à 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}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

O 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

O cloridrato de donepezila, como um inibidor da colinesterase pode exacerbar o relaxamento muscular tipo succinilcolina durante 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 gastrintestinal ativo ou oculto, especialmente aqueles com maior risco de desenvolver úlceras, p.ex. aqueles com história de doença ulcerosa ou recebendo drogas antiinflamatórias 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 gastrintestinal.

O 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.

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM)

Existem casos muito raros de relatos de pós-comercialização de síndrome neuroléptica maligna (SNM) em pacientes tratados com o cloridrato de donepezila com ou sem medicamentos antipsicóticos concomitantes. SNM é uma condição potencialmente fatal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica (por ex. pulso ou pressão sanguínea irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca), consciência alterada e elevação dos níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK). Sinais adicionais podem incluir mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Se um paciente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresentar febre alta inexplicável na ausência de manifestações clínicas adicionais de SNM, a terapia com o cloridrato de donepezila deve ser descontinuada.

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.

Rabdomiólise (Efeitos musculares)

Raros casos de rabdomiólise (incluindo insuficiência renal aguda) foram relatados em paciente tratados com o cloridrato de donepezila, particularmente nos dias após o início da dose e aumento da dose. A maioria destes casos ocorreu independente da ocorrência de síndrome neuroléptica maligna (SNM).

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para dor, sensibilidade ou fraqueza muscular e, escurecimento da urina, particularmente se acompanhado de mal estar e febre. Os níveis sanguíneos de creatinofosfoquinase (CPK) devem ser avaliados nos pacientes que apresentam estes sintomas. A terapia com o cloridrato de donepezila deve ser descontinuada se forem medidos níveis acentuadamente elevados de CPK e/ou se o paciente desenvolver sinais e sintomas indicativos de rabdomiólise. Embora a decisão de descontinuar com o cloridrato de donepezila deva ser baseada na avaliação clínica do médico que acompanha o paciente, na maioria dos casos, a terapia deve ser interrompida quando os níveis de CPK forem iguais ou superior a 5 vezes o limite superior. Deve-se ter cuidado particularmente na prescrição do cloridrato de donepezila a pacientes com fatores de pré-disposição/risco tais como histórico de distúrbios musculares, hipotireoidismo não controlado, insuficiência hepática ou renal e, em pacientes que receberam concomitantemente medicamentos que podem causar rabdomiólise (por ex. estatinas, antipsicóticos, inibidores seletivos de receptação de serotonina/inibidores de receptação de serotonina e noradrenalina).

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 cãibras musculares, principalmente ao iniciar ou aumentar a dose.

Gravidez

Os estudos de teratologia conduzidos em ratas prenhas nas doses até cerca de 35 vezes a dose humana (com base no peso corpóreo) e em coelhos prenhas 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 prenhas 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 sobrevida 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.

O cloridrato de donepezila é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, 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.

Atenção: Este medicamento contém corantes que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Este medicamento contém lactose.

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 induktores enzimáticos, como a rifampicina, a fenitoína, a carbamazepina e o álcool, podem reduzir os níveis de donepezila. Como a magnitude do efeito inibitório ou induktor 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 demonstrou ser substrato da glicoproteína-P em um estudo *in vitro*.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O cloridrato de donepezila deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

E pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Os comprimidos de cloridrato de donepezila 5 mg são brancos, biconvexos, revestidos, sulcado, medindo 6,5 mm de diâmetro.

Os comprimidos de cloridrato de donepezila 10 mg são amarelos, biconvexos, revestidos, medindo 9,5 mm de diâmetro.

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

O 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 à 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.

O cloridrato de donepezila deve ser tomado à noite, logo antes de deitar.

O cloridrato de donepezila 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 não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Muito Comum:	≥ 10%
Comum:	≥ 1% e < 10%
Incomum:	≥ 0,1% e < 1%
Rara:	≥ 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, cãibras, insônia, tontura, resfriado comum e distúrbios abdominais.
Foram observados casos de bradicardia, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular e hipocalêmia.

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 à 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)
<i>Porcentagem de Pacientes com Algum Efeito Adverso</i>	74%	72%
Corpo como um todo		

Cefaleia	10%	9%
Dor, vários locais	9%	8%
Acidente	7%	6%
Fadiga	5%	3%
Sistema Cardiovascular		
Síncope	2%	1%
Sistema Digestivo		
Náusea	11%	6%
Diarreia	10%	5%
Vômitos	5%	3%
Anorexia	4%	2%
Sistema Músculo-Esquelético		
Câibras	6%	2%
Sistema Nervoso		
Insônia	9%	6%
Tontura	8%	6%
Sintomas Psiquiátricos		
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.

SISTEMA CORPÓREO / EVENTO ADVERSO	donepezila (n=573, 477 randomizados para 10 mg, 96 randomizados para 5 mg) (%)	Placebo (n=465) (%)
<i>Número total de Pacientes com Um Efeito Adverso (todas as causalidades)</i>	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

Existem relatos pós-comercialização de alucinações, agitação, comportamento agressivo, convulsão, hepatite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrintestinal, abdominólise e síndrome neuroláptica maligna (SNM).

Em caso de eventos adversos. notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Dados de Estudos em Animais

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

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. Foi observado 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

“Medicamento genérico Lei nº. 9.787, de 1999”

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide caixa.

Reg. MS nº 1.0298.0393

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo

CRF-SP nº 10.446

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 7011918

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 13/02/2015.



Anexo B
Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
23/11/2013	0983732/13-9	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Os itens foram alterados para adequação da Bula Padrão do medicamento referência Eranz® (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.), publicada no bulário eletrônico em 12/09/2013	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 5 mg e 10 mg – embalagens com 10, 28, 30, 200, 250 e 500.
17/11/2014	1034129/14-3	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode causar?	VP	Comprimidos revestidos de 5 mg e 10 mg – embalagens com 10, 28, 30, 200, 250 e 500.
							5. Advertências e Precauções. 9. Reações Adversas.	VPS	
13/04/2015		10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode causar? 9. O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?	VP	Comprimidos revestidos de 5 mg e 10 mg – embalagens com 10, 28, 30, 200, 250 e 500

						<p>1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 3. Características Farmacológicas 5. Advertência e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 9. Reações Adversas 10. Superdose</p>	VPS	
--	--	--	--	--	--	---	-----	--