
EPÉZ

cloridrato de donepezila

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: **EPÉZ**

Nome genérico: **cloridrato de donepezila**

APRESENTAÇÕES

EPÉZ 5 mg: embalagem contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos.

EPÉZ 10 mg: embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de EPÉZ 5 mg contém:

cloridrato de donepezila..... 5 mg

(equivalente a 4,56 mg de donepezila)

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

Cada comprimido revestido de EPÉZ 10 mg contém:

cloridrato de donepezila..... 10 mg

(equivalente a 9,12 mg de donepezila)

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

II – INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?



Acredita-se que o EPÉZ exerça sua função terapêutica com o aumento da concentração da acetilcolina através da inibição reversível da quebra da mesma pela enzima acetilcolinesterase.

O tempo estimado para o início da ação farmacológica do EPÉZ é de cerca de 2 semanas após a administração oral, quando é esperado que a concentração plasmática do EPÉZ alcance o estado de equilíbrio.

2. POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

EPÉZ é um medicamento indicado para o tratamento da doença de Alzheimer.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

Não utilize EPÉZ se tiver conhecimento de hipersensibilidade ao cloridrato de donepezila, a derivados de piperidina ou a qualquer componente da formulação.

Advertências

Anestesia: informe ao seu médico o uso de EPÉZ, pois este medicamento é um inibidor da colinesterase e pode exacerbar o relaxamento muscular de alguns anestésicos.

Condições Cardiovasculares: foram relatados episódios de desmaio durante o uso de cloridrato de donepezila, devido a efeitos cardíacos (por exemplo, diminuição da frequência cardíaca), principalmente para alguns pacientes com problemas cardíacos.

Condições Gastrointestinais: medicamentos da mesma classe de EPÉZ, os chamados colinomiméticos, podem promover o aumento da secreção ácida gástrica. Portanto, pacientes com maior risco de desenvolver úlceras (p.ex. pacientes com história de doença ulcerosa ou recebendo drogas anti-inflamatórias não esteróides), devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sintomas de sangramento gastrointestinal. Pode ocorrer 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.



Geniturinário: embora não observado em estudos clínicos de cloridrato de donepezila, os colinomiméticos podem causar obstrução do fluxo urinário.

Condições Neurológicas: acredita-se que os colinomiméticos tenham certo potencial de causar convulsões generalizadas. Entretanto, tal situação pode ser também uma manifestação da doença de Alzheimer.

Condições Pulmonares: devido a suas ações colinomiméticas, EPÉZ deve ser prescrito com cuidado a pacientes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva.

Crianças

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

Precauções

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

Não deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Interações medicamentosas

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

O itraconazol, cetoconazol, a eritromicina, a fluoxetina e a quinidina, podem inibir o metabolismo da donepezila.

A rifampicina, a fenitoína, a carbamazepina e o álcool, podem reduzir os níveis de donepezila. O cloridrato de donepezila tem potencial para interferir com medicamentos de ação anticolinérgica, bloqueadores neuromusculares, agonistas colinérgicos e betabloqueadores.



Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Não tome álcool enquanto estiver usando EPÉZ, você pode ter várias reações indesejáveis.

A ingestão concomitante com alimento não tem influência sobre a taxa e a quantidade absorvida de EPÉZ.

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

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

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

4. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos revestidos de EPÉZ 5 mg são brancos a quase brancos, circulares, biconvexos e apresentam o número 5 em baixo relevo em uma das faces e em sulco em outra face.

Os comprimidos revestidos de EPÉZ 10 mg são de cor pêssego, circulares, biconvexos e apresentam o número 10 em baixo relevo em uma das faces e em sulco em outra face.

Modo de Usar

EPÉZ 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 grave. A dose inicial é de 5 mg e pode ser aumentada para 10 mg após 4 a 6 semanas. A dose diária máxima recomendada é de 10 mg. Doses maiores que 10 mg/dia ainda não foram estudadas nos estudos clínicos de grande escala. 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.

Tratamento de manutenção

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

Comprometimento renal e hepático

Os pacientes com insuficiência hepática leve a moderada ou insuficiência 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 de doença que ocorre em crianças.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

EPÉZ deve ser tomado à noite, logo antes de deitar.
EPÉZ poderá ser tomado com ou sem alimentos.

No caso de esquecimento da dose diária de EPÉZ, não repita a dose. Não tome mais do que a dose diária prescrita pelo seu médico.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.



Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

5. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Em estudos clínicos os eventos adversos que mais comumente ocorreram ($\geq 5\%$ dos pacientes que utilizaram cloridrato de donepezila 10 mg/dia) foram: diarreia, câibras, fadiga, acidentes, dores, cefaleia, náusea, vômitos e insônia e agressividade. Em menos que 5% dos pacientes ocorreram síncope e falta de apetite.

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

Informe seu médico sobre o aparecimento de qualquer reação desagradável durante o tratamento com EPÉZ.

6. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

No caso de ingestão, ou suspeita de ingestão, de uma grande quantidade de EPÉZ, procure imediatamente um médico ou um serviço de saúde mais próximo.

Sintomas da Superdosagem

A superdosagem com inibidores da colinesterase pode resultar em crise colinérgica caracterizada por náusea grave, vômitos, salivação, sudorese, bradicardia (diminuição da frequência cardíaca), 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.

7. ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

III – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

EPÉZ é um inibidor seletivo reversível da enzima acetilcolinesterase, a colinesterase predominante no cérebro. É quimicamente conhecido como cloridrato de (±)-2,3-diidro-5,6-dimetoxi-2-[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil] metil]1*H*-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 Clínica

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 em 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 de 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Doença de Alzheimer leve a moderadamente grave ^{1,2,3,4}

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 de 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.

1. Integrated summary of efficacy (ISE). U.S. NDA 20-690; March 1996

2. Rogers SL 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; 158(9):1021-31.
3. Rogers SL 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.
4. Stern RG et. al. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive impairment. Am J Psychiatry 1994; 151(3):390-6.

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+ (sigla em inglês para Impressão da Alteração com Base na Entrevista com o Médico com Informação dos Dados do Cuidador – medida de desempenho global) e as Atividades Combinadas dos Domínios de Atividade Diárias da Escala de Graduação de 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+

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



A 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 CIBIC + pontuações 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

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, diagnosticado 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 de cloridrato de donepezila foi mais provável de mostrar uma diminuição menor ou uma melhora.

Estudo multinacional 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 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 donepezila no restante da fase duplo-cego do estudo.

A 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 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 donepezila em relação ao grupo placebo para ambas as populações do ITT LOCF ($P=0,0156$).

3. INDICAÇÕES

EPÉZ 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, ICD10.

4. CONTRAINDICAÇÕES



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

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

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

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C).

6. 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 grave. A dose inicial é de 5 mg e pode ser aumentada para 10 mg após 4 a 6 semanas. A dose diária máxima recomendada é de 10 mg. Doses maiores que 10 mg/dia ainda não foram estudadas nos estudos clínicos de grande escala. 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.

Tratamento de Manutenção

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

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 de doença que ocorre em crianças.

EPÉZ deve ser tomado à noite, logo antes de deitar.
EPÉZ poderá ser tomado com ou sem alimentos.

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

7. ADVERTÊNCIAS

Anestesia: EPÉZ, 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 EPÉZ.

Condições Gastrintestinais: através de sua ação primária, os inibidores da colinesterase podem aumentar a secreção gástrica devido ao aumento da atividade colinérgica. Portanto, pacientes com maior risco de desenvolver úlceras, p.ex. aqueles com história de doença ulcerosa ou recebendo drogas antiinflamatórias não esteróides concomitantes, devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sintomas de sangramento gastrointestinal ativo ou oculto. Estudos clínicos de cloridrato de donepezila não demonstraram aumento, em relação ao placebo, na incidência de doença ulcerosa péptica ou sangramento gastrointestinal.

EPÉZ, 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 EPÉZ.

Geniturinário: embora não observado em estudos clínicos de cloridrato de donepezila, os colinomiméticos podem causar obstrução do fluxo urinário.



Condições Neurológicas: acredita-se que os colinomiméticos tenham um certo potencial para causar convulsões generalizadas. Entretanto, tal situação pode ser também uma manifestação de 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. A capacidade dos pacientes com doença de Alzheimer que recebem cloridrato de donepezila continuar dirigindo ou operando máquinas complexas deve ser avaliada rotineiramente pelo médico responsável.

Gravidez: os estudos de teratologia conduzidos em ratas prenhes nas doses até cerca de 80 vezes a dose humana (com base no peso corpóreo) e em coelhas prenhes nas doses até aproximadamente 50 vezes a dose humana não revelaram evidências de potencial teratogênico. No entanto, em um estudo no qual ratas prenhes receberam aproximadamente 50 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 15 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.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso geriátrico: não foram feitos estudos farmacocinéticos formais para avaliar as diferenças eventuais na farmacocinética de cloridrato de donepezila com relação à idade. Entretanto, as concentrações sanguíneas médias de cloridrato de donepezila medidas durante o tratamento com a droga em pacientes idosos portadores da doença de Alzheimer são comparáveis àquelas observadas em jovens voluntários saudáveis.

Uso pediátrico: não existem estudos adequados e bem controlados para documentar a segurança e a eficácia de cloridrato de donepezila em qualquer tipo de doença ocorrendo em crianças.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se evitar a administração de 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 recebem tratamento ideal com L-dopa/carbidopa, a administração do cloridrato de donepezila por 21 dias não teve efeitos sobre os níveis sanguíneos de L-dopa ou da carbidopa. Nesse estudo, não foram observados efeitos sobre a atividade motora. Os estudos in vitro demonstram 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 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.

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.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Estudos Clínicos

Doença de Alzheimer leve a moderada

Os eventos adversos mais comuns (incidência $\geq 5\%$ e o dobro da frequência com o placebo nos pacientes que receberam 10 mg/dia) foram diarreia, câibras musculares, fadiga, náusea, vômitos e insônia.

Os outros eventos adversos comuns (incidência $\geq 5\%$ e \geq placebo) foram cefaleia, dor, acidente, resfriado comum, distúrbios abdominais e tontura.

Foram observados casos de síncope, 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 moderada em uso de cloridrato de donepezila e com frequência mais alta que no grupo placebo.

SISTEMA CORPÓREO / EVENTO ADVERSO	Placebo (n=355)	donepezila (n=747)
Porcentagem de pacientes com algum efeito adverso	72 %	74 %
Corpo como um todo		
Cefaleia	9 %	10 %
Dor, vários locais	8 %	9 %
Acidente	6 %	7 %
Fadiga	3 %	5 %
Sistema Cardiovascular		
Síncope	1 %	2 %
Sistema Digestivo		
Náusea	6 %	11 %
Diarreia	5 %	10 %
Vômitos	3 %	5 %
Anorexia	2 %	4 %
Sistema Músculo- Esquelético		
Cãibras	2 %	6 %
Sistema Nervoso		
Insônia	6 %	9 %
Tontura	6 %	8 %

Doença de Alzheimer grave

Os eventos adversos mais comuns (incidência $\geq 5\%$ e o dobro da frequência com o placebo) foram diarreia, náusea e agressão.

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) (%)
Número total de pacientes com um efeito adverso (todas as causalidades)	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.

11. 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 225, 160 e 75 vezes a dose humana recomendada máxima de 10 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 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).

12. ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C).

IV – DIZERES LEGAIS

Registro MS - 1.0525.0040

Farmacêutico Responsável:

Dr. Ricardo Magela Rocha - CRF-SP nº 7.907

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Avenida Tamboré, 1180 – Módulo A5

Barueri – SP



CNPJ 33.078.528/0001-32

**Fabricado por:
Torrent Pharmaceuticals Ltd.
Indrad - Índia.**

SAC: 0800.7708818

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

nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho

