

CONFECT DUO

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Comprimidos revestidos

10 mg + 5 mg

10 mg + 10 mg

10 mg + 20 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COMFECT DUO

cloridrato de donepezila + cloridrato de memantina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 10 mg + 5 mg: embalagem com 7 comprimidos.

Comprimidos revestidos com 10 mg + 10 mg: embalagem com 7 comprimidos.

Comprimidos revestidos com 10 mg + 20 mg: embalagens com 7 e 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Comfect Duo contém:

cloridrato de donepezila 10 mg

(equivalente a 9,12 mg de donepezila)

cloridrato de memantina..... 5 mg

(equivalente a 4,16 mg de memantina)

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e amarelo crepúsculo laca de alumínio

Cada comprimido revestido de Comfect Duo contém:

cloridrato de donepezila 10 mg

(equivalente a 9,12 mg de donepezila)

cloridrato de memantina..... 10 mg

(equivalente a 8,31 mg de memantina)

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e azul de indigotina 132 laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de Comfect Duo contém:

cloridrato de donepezila 10 mg

(equivalente a 9,12 mg de donepezila)

cloridrato de memantina..... 20 mg

(equivalente a 16,62 mg de memantina)

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco e dióxido de titânio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Comfect Duo, uma associação exclusiva de cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina, é indicado para o tratamento da doença de Alzheimer moderada a grave.

A associação de cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina não interfere na farmacocinética e farmacodinâmica das duas drogas, possibilitando sua associação clínica sem interferência na eficácia e tolerabilidade das duas drogas.

O uso concomitante de cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina em pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave é mais efetivo do que o uso de cloridrato de donepezila como monoterapia.

O uso da associação proposta está indicado para pacientes em dose regular de cloridrato de donepezila 10 mg/dia há pelo menos 4 semanas e com evolução da doença de Alzheimer para estágio de moderada ou grave mesmo em vigência do tratamento. O uso de cloridrato de memantina em dose única têm sido estimulado, sem haver prejuízo de sua eficácia e tolerabilidade.

A associação em dose fixa de dois medicamentos, comumente utilizados para tratamento da doença de Alzheimer moderada e grave, facilita a posologia destas drogas e contribui para o aumento da aderência ao tratamento.

A dose final da associação é de cloridrato de donepezila 10 mg/dia e cloridrato de memantina 20 mg/dia. Como o composto está indicado para pacientes em dose estável de cloridrato de donepezila de 10 mg/dia, a titulação de cloridrato de memantina deverá ser realizada com acréscimos semanais de 5 mg/dia até atingir a dose recomendada de 20 mg/dia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo duplo-cego, controlado com placebo, com associação de 20 mg/dia de cloridrato de memantina para pacientes em doses estáveis de cloridrato de donepezila, avaliou 404 pacientes, com seguimento de 24 semanas. As medidas de eficácia primária foram o desempenho nas escalas SIB e ADCS-ADL versão modificada com 19 itens, e de eficácia secundária foram CIBIC-plus, NPI e *behavioral rating scale for geriatric patients* (BGP). Todas as medidas de eficácia, primárias e secundárias, mostraram benefício com o uso de cloridrato de memantina associada ao cloridrato de donepezila à avaliação final do estudo. Os EA que ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes do grupo cloridrato de memantina e com incidência pelo menos duas vezes maior do que no grupo placebo foram confusão e cefaleia.

Análise *post hoc* dos dados deste estudo avaliou três desfechos clínicos possíveis: 1) melhora cognitiva significativa; 2) estabilização em cada ou alguma das quatro medidas de desfecho; e 3) estabilização combinada entre as múltiplas medidas de desfecho. Em todos os desfechos clínicos propostos, o uso do cloridrato de memantina foi superior ao uso do placebo, indicando que o cloridrato de memantina associado ao cloridrato de donepezila leva à estabilização dos sintomas e melhora cognitiva.

A análise *post hoc* dos dados do mesmo estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do cloridrato de memantina associado ao cloridrato de donepezila em testes cognitivos. Para esta análise, a escala SIB foi avaliada em seus diferentes sub-itens isoladamente, seus diferentes domínios previamente definidos e em três agrupamentos maiores (que englobaram todos os domínios do teste): memória, praxia e linguagem. Para o agrupamento maior denominado memória, foram agregados os itens memória, atenção, orientação e orientação para o nome. Para o agrupamento maior denominado linguagem, os itens linguagem e interação social. Para o agrupamento maior denominado praxia, os itens praxia, habilidade visoespacial e construção. A análise das subescalas em relação aos diferentes domínios ao final do estudo mostrou benefício com o uso de cloridrato de memantina em memória, linguagem e

praxia. Quanto à análise dos três agrupamentos maiores, também houve benefício com o uso da e cloridrato de memantina nos três agrupamentos, memória, praxia e linguagem. Esses três domínios cognitivos são centrais na doença de Alzheimer, indicando que o cloridrato de memantina associada ao cloridrato de donepezila melhora as funções cognitivas mais afetadas na doença de Alzheimer. As atividades da vida diária também foram estudadas em análise *post hoc* do mesmo estudo. Os sub-ítem que apresentaram benefício com o uso de cloridrato de memantina associada ao cloridrato de donepezila na escala ADCS-ADL19 foram: cuidados pessoais, uso do banheiro, conversar, assistir televisão, ser deixado sozinho. Esta análise mostrou que o cloridrato de memantina pode melhorar o nível de atividade funcional em pacientes com doença de Alzheimer moderada e grave, quando associada ao uso de cloridrato de donepezila.

A análise *post hoc* das medidas comportamentais do estudo supracitado, com divisão da NPI em suas subescalas revelou que houve efeito significativo com o uso de cloridrato de memantina em relação ao grupo placebo em agitação/agressividade, hábitos alimentares, distúrbios comportamentais noturnos e irritabilidade/labilidade emocional. Em relação ao grupo tratado com cloridrato de memantina, os pacientes que não apresentavam agitação no início do estudo apresentaram menor incidência de agitação/agressividade nas semanas 12 e 24. Neste grupo, os pacientes sintomáticos para agitação/agressividade no início do estudo apresentaram menor deterioração do quadro comportamental nas semanas 12 e 24. Os cuidadores dos pacientes que receberam cloridrato de memantina apresentavam menor sobrecarga para agitação na semana 24 em relação ao grupo tratado com placebo.

Em estudo observacional, os dados de 943 pacientes com doença de Alzheimer, com seguimento mínimo de 12 meses foram avaliados em relação ao tempo para institucionalização e morte. Faziam uso de inibidores da acetilcolinesterase 45,0% da amostra; uso concomitante de cloridrato de memantina e inibidores da acetilcolinesterase, 14,9%; uso de nenhuma das duas classes de medicação, 40,1%. Comparativamente aos pacientes que não faziam tratamento específico para doença de Alzheimer, o uso de inibidores da acetilcolinesterase acarretou em atraso significativo para a institucionalização. Este efeito foi ainda maior com a associação de cloridrato de memantina ao tratamento. Não houve diferença em relação à mortalidade entre os três grupos.

O uso concomitante de cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina em pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave é mais efetivo do que o uso de cloridrato de donepezila como monoterapia.

WHITEHOUSE, P.J., et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science, v.215, p.1237-9, 1982.

NORDBERG, A. Biological markers and the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease. Acta Neurol. Scand. Suppl. v.139, p.54-58, 1992.

SELTZER, B. Donepezil: a review. Expert Opin Drug Metab Toxicol, v.1, n.3, p.527-36, 2005

Drug Card for Donepezil. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00843>. Acesso em: abril de 2011.

Micromedex Healthcare Series: Martindale (Donepezil Hydrochloride). Disponível em: www.portaldapesquisa.com.br. Acesso em: março de 2011.

BLEICH, S., et al. Glutamate and the glutamate receptor system: a target for drug action. Int J Geriatr Psychiatry, v.18, p.S33-40, 2003.

Drug Card for Memantine. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01043>. Acesso em: abril de 2011.

Micromedex Healthcare Series: Martindale Memantine Hydrochloride. Disponível em: www.portaldapesquisa.com.br. Acesso em: março de 2011.

SCHMITT, F.; RYAN, M.; COOPER, G. A brief review of the pharmacologic and therapeutic aspects of memantine in Alzheimer's disease. Expert Opin Drug Metab Toxicol, v.3, p.135-141, 2007.

GOMOLIN, I.H.; SMITH, C.; JEITNER, T.M. Once-daily memantine: pharmacokinetic and clinical considerations. J Am Geriatr Soc, v.58, p.1812-3, 2010.

Ott BR, Blake LM, Kagan E, Resnick M; for the Memantine MEM-MD-11AB Study Group. Open label, multicenter, 28-week extension study of the safety and tolerability of memantine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. J Neurol 2007; 254: 351-8.

Bassil N, Grossberg GT. Novel regimens and delivery systems in the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. CNS Drugs 2009;23:293-307.

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 317-24

Feldman HH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Activities of daily living in moderate-to-severe Alzheimer disease: an analysis of the treatment effects of memantine in patients receiving stable donepezil treatment. Alzheimer Dis Assoc Disord 2006;20:263-8

Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. Neurology 2006; 67: 57-63.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Cloridrato de donepezila 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] -1H-inden-1-ona. O cloridrato de donepezila é comumente mencionado na literatura farmacológica como E2020. Sua fórmula molecular é C₂₄H₂₉NO₃HCl 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.

Cloridrato de memantina pertencente ao grupo químico adamantano (cloridrato de 1-amino-3,5-dimetiladamantano), um antagonista não-competitivo dos canais iônicos associados a um tipo de receptor glutamatérgico, o receptor NMDA, de afinidade moderada e dependente de voltagem.

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. Se o mecanismo de ação proposto for correto, o efeito de cloridrato de donepezila poderá diminuir à medida que o processo da doença avança e um menor número de neurônios permaneça funcionalmente intacto. Não há comprovação de que o cloridrato de donepezila mude o curso do processo de demência subjacente.

Existem cada vez mais indicações de que as perturbações na neurotransmissão glutamatérgica, especialmente nos receptores NMDA, contribuem para a expressão dos sintomas e para a evolução da doença na demência neurodegenerativa. O bloqueio destes receptores NMDA impede os efeitos de níveis patologicamente elevados de glutamato que podem levar à disfunção neuronal e evita que o neurônio fique exposto a um influxo excessivo de cálcio, um dos mecanismos responsáveis pela morte neuronal.

O uso concomitante de cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina em pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave é mais efetivo do que o uso de cloridrato de donepezila como monoterapia.

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.

A memantina tem uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 100% e não existem indicações de que os alimentos tenham influência na absorção (T_{max} após 3 a 8 horas). Estudos em voluntários demonstraram farmacocinética linear no intervalo da dose de 10 a 40 mg.

Distribuição

O cloridrato de 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}C , aproximadamente 28% do fármaco marcado permaneceu não recuperado.

Isso indica que o cloridrato de donepezila e/ou seus metabólitos podem persistir no organismo por mais de 10 dias.

Doses diárias de 20 mg de cloridrato de memantina resultam em concentrações plasmáticas no estado estável entre 70 e 150 ng/mg (0,5 – 1 μ mol) com variações interindividuais de grande amplitude. Quando foram administradas doses diárias de 5 a 30 mg, foi calculada uma taxa média Líquido Céfaloro Raquidiano/Soro de 0,52. O volume de distribuição é próximo de 10 L/kg. Cerca de 45% da memantina está associada a proteínas plasmáticas.

Metabolismo e Excreção

O cloridrato de 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.

No ser humano, cerca de 80% das substâncias relacionadas com a memantina em circulação estão presentes como o composto original. Os metabólitos principais no ser humano são o *N*-3,5-dimetil-gludantano, a mistura isomérica de 4- e 6-hidroxi-memantina e 1-nitroso-3,5-dimetiladamantano. Nenhum destes metabólitos demonstra atividade antagonista de NMDA. Não foi detectado metabolismo de catálise do citocromo

P450 *in vitro*. Num estudo com ^{14}C -memantina administrada oralmente, uma média de 84% da dose foi recuperada em 20 dias, 99% dos quais por excreção renal.

A memantina é eliminada de forma monoexponencial com meia vida de eliminação de 60 a 100 horas. Em voluntários com função renal normal, a eliminação total (Cl_{tot}) tem o valor de 170 ml/min/1,73 m² e parte da eliminação renal total é realizada por secreção tubular. A eliminação renal também envolve reabsorção tubular, provavelmente mediada por proteínas de transporte de cátions. A taxa de eliminação renal da memantina em condições de urina alcalina poderá ser reduzida por um fator de 7 a 9. A alcalinização da urina pode resultar de mudanças drásticas na dieta ou uma ingestão de grande quantidade de tampões gástricos alcalinizantes.

FARMACODINÂMICA

Mecanismos de ação

O cloridrato de donepezila é um inibidor da acetilcolinesterase com pouca ação sobre a enzima butirilcolinesterase. O índice de ligação acetilcolinesterase para butirilcolinesterase é de 1265:1. A donepezila liga-se a acetilcolinesterase em dois sítios aniônicos e é um inibidor reversível desta enzima, com ligação de curta duração (minutos).

O efeito farmacodinâmico primário da donepezila é a inibição da acetilcolinesterase. Este efeito é mensurado nos eritrócitos. Existe uma correlação direta e previsível entre a concentração plasmática da donepezila e a porcentagem de inibição da acetilcolinesterase nos eritrócitos. A ação mais pertinente da donepezila é a inibição da acetilcolinesterase no sistema nervoso central (SNC), no entanto, essa ação *in vivo* é de difícil avaliação.¹¹ Estudos com tomografia por emissão pósitron mostram que as doses habituais de donepezila (5 a 10 mg/dia) resultam em inibição central da acetilcolinesterase menor do que nos eritrócitos.

As propriedades farmacodinâmicas e a eficácia clínica da donepezila têm sido estudadas nas doses habituais. A dose de 5 mg/dia resulta em inibição da acetilcolinesterase em eritrócitos de 65,3 5,2%, e a dose de 10 mg/dia resulta em inibição de 77,8 2,9%. Em doses maiores, a inibição periférica assume um platô. A dose de 10 mg/dia está relacionada a maior benefício clínico do que a dose de 5 mg/dia.

Recentemente, outros mecanismos de ação da donepezila têm sido estudados, mostrando possível atuação desta droga em outros mecanismos patogênicos da doença de Alzheimer. Estes efeitos secundários são:²⁵ 1) efeito protetor contra neurotoxicidade da proteína β -amilóideⁱ; 2) aumento dos receptores nicotínicosⁱⁱⁱ, e ação combinada anti-amilóide e anti-excitotóxica, mediata pelos receptores nicotínicos.

A memantina é um antagonista do receptor NMDA não competitivo. A droga atua seletivamente nos receptores NMDA, sem atividade nos receptores AMPA/cainato.

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC, no qual cerca de 40% das sinapses são glutamatérgicas. O receptor NMDA é um canal iônico sensível a voltagem e ativado pelo glutamato, que permite a entrada de cálcio para o neurônio. A ativação ocorre após a despolarização mediada por outros receptores glutamatérgicos ionotrópicos, AMPA e cainato. Em repouso, o receptor NMDA é bloqueado por um íon magnésio. Acredita-se que a hiperatividade crônica do receptor NMDA, levando a um influxo excessivo de cálcio, participa da patogênese da doença de Alzheimer. O influxo excessivo de cálcio pode resultar em lesão neuronal (sináptica ou dendrítica), necrose e apoptose.

A memantina liga-se ao receptor NMDA, bloqueando a entrada de cálcio na célula durante a despolarização neuronal parcial, mas permite a entrada do íon durante a despolarização completa. A ação da memantina é dependente da ativação anterior do receptor NMDA pelo glutamato. Portanto, o canal deve estar aberto para que a memantina possa exercer sua ação. A memantina liga-se ao receptor rapidamente e também se dissocia do receptor rapidamente. Esta propriedade permite a transmissão normal do sinal em processo de aprendizado e evocação, concomitantemente à inibição da hiperativação tônica patológica. A memantina apresenta baixa afinidade ao receptor NMDA, o que provavelmente garante um perfil de boa tolerabilidade. Os outros antagonistas NMDA, como, por exemplo, quetamina e fenciclidina, apresentam afinidade maior pelo receptor, levando a taxas muito altas de neurotoxicidade.

Ação neuroprotetora da memantina

A ação neuroprotetora da memantina foi demonstrada *in vivo* e *in vitro*. Diversos estudos com culturas de células, incluindo gânglios retinianos de camundongos, neurônios hipocámpais, cerebelares, corticais e mesencefálicos demonstraram prevenção de morte celular induzida por glutamato e por NMDA. Outros experimentos mostraram ação da memantina na redução da hiperfosforilação da proteína tau^{iv} e na promoção da metabolização da proteína precursora do amiloide pela via não amiloidogênica. Esses efeitos podem contribuir para a ação da memantina nos pacientes com doença de Alzheimer. Outros experimentos mostraram efeito protetor da memantina em neurônios expostos a insultos excitotóxicos. Por exemplo, memantina preveniu morte celular em cultura de células ganglionares da retina causada por aumento de cálcio e diminuição do magnésio.

Em experimentos com culturas de células corticais de camundongos expostas à proteína GP 120 do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), a memantina reduziu fragmentação do DNA (característica de apoptose celular) e aumentou a viabilidade celular. A neuroproteção da memantina associada à agressão do HIV ao SNC também foi observada em experimentos com ratos transgênicos.

Na doença de Alzheimer, a ação da memantina está associada à excitotoxicidade glutamatérgica envolvida em sua patogênese. A observação de que a proteína amiloide diminui a recaptura de glutamato pelas células da glia e aumenta a toxicidade pelo glutamato confere apoio à teoria da excitotoxicidade na patogênese da doença de Alzheimer. Os receptores NMDA e o glutamato também estão associados a mecanismos de degradação da proteína tau, levando à morte neuronal.

A ação da memantina em reverter a perda de potenciação de longo prazo na região CA1 do hipocampo, secundária ao uso de agonistas NMDA, leva à hipótese de que a memantina bloqueia a hiperativação tônica dos receptores NMDA na doença de Alzheimer.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Comfect Duo está contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao cloridrato de donepezila ou ao cloridrato de memantina ou a quaisquer excipientes usados nesta formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 sinusal ou outras de condução cardíaca supraventricular.

Episódios de síncope foram relatados em associações com o uso de cloridrato de donepezila.

Condições Gastrointestinais: através de sua ação primária, os inibidores da colinesterase podem aumentar a secreção ácida 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 anti-inflamatórias não esteróides concomitantes, devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sintomas de sangramento gastrointestinal ativo ou oculto. Estudos clínicos de donepezila não demonstraram aumento, em relação ao placebo, na incidência de doença ulcerosa péptica ou sangramento gastrointestinal.

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 donepezila.

Não existem dados sobre a utilização de cloridrato de memantina em pacientes com disfunção hepática.

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

Uma vez que não existem dados disponíveis sobre pacientes com disfunções renais graves, o uso de cloridrato de memantina não é recomendado nestes pacientes (eliminação de creatinina inferior a 9 mL/min/1,73 m²). Alguns fatores que podem elevar o pH da urina podem requerer uma monitorização cuidadosa do paciente em uso de cloridrato de memantina. Estes fatores incluem mudanças drásticas na dieta ou uma ingestão de grande quantidade de antiácidos. Além disso, o pH da urina pode ser elevado por estados de acidose renal tubular (RTA) ou infecções graves da via urinária com *Proteus bacteria*.

Na maioria dos estudos clínicos de cloridrato de memantina, os pacientes com infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva (NYHA III-IV) e hipertensão não controlada, foram excluídos. Consequentemente, os dados disponíveis são limitados e os pacientes nestas condições devem ser supervisionados cuidadosamente.

Em pacientes com a função renal normal a levemente reduzida (níveis séricos de creatinina até 130 µmol/l) não é necessário reduzir a dose de cloridrato de memantina. Em pacientes com disfunção renal moderada (eliminação de creatinina de 40 - 60 mL/min/1,73 m²), a dose diária deverá ser reduzida para 10 mg por dia. Não existem dados disponíveis para pacientes com disfunção renal grave.

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. Com base em considerações farmacológicas e relatórios de casos isolados com uso de cloridrato de memantina, é recomendada cautela em pacientes que sofram de epilepsia. A utilização concomitante de antagonistas para o NMDA, tais como a amantadina, cetamina, ou o dextrometorfano, deverá ser evitada. Estes compostos atuam no mesmo sistema receptor que a memantina e, por essa razão, as reações adversas ao medicamento (principalmente relacionadas com o SNC) serão mais frequentes ou mais acentuadas.

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 do tipo 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.

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 àsquelas observadas em jovens voluntários saudáveis. Com base nos estudos clínicos, a dose recomendada de cloridrato de memantina para pacientes de idade superior a 65 anos é de 20 mg por dia.

Gravidez e lactação:

Categoria de risco na gravidez: B.

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

Os estudos de teratologia de donepezila conduzidos em ratos 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.

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

Não existem dados clínicos sobre administração de cloridrato de memantina a grávidas. Estudos em animais indicam potencialidade para a redução do crescimento intra-uterino a níveis de exposição idênticos ou ligeiramente superiores aos níveis humanos. O risco potencial para o ser humano é desconhecido. O cloridrato de memantina não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessária.

Não há estudos da associação de cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina em gestantes.

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

Não se sabe se a memantina é excretada no leite humano porém, considerando-se a lipofilia da substância, é provável que esta excreção ocorra. Mulheres que tomem memantina não devem amamentar.

Não há estudos da associação de cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina em lactantes ou lactentes.

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 recebem 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 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.

Devido aos efeitos farmacológicos e ao mecanismo de ação da memantina, poderão ocorrer as seguintes interações:

- O modo de ação sugere que os efeitos da L-dopa, dos agonistas dopaminérgicos e dos anticolinérgicos poderão ser amplificados pelo tratamento concomitante com antagonistas NMDA, como a memantina. Os efeitos de barbitúricos e convulsivos poderão ser reduzidos. A administração concomitante de memantina e dos agentes antiespasmódicos, dantroleno ou baclofeno, pode alterar os efeitos destes medicamentos, podendo ser necessário um ajuste da dose.
- A utilização concomitante da memantina e amantadina deverá ser evitada, devido ao risco de psicose farmacotóxica. Ambas substâncias são, quimicamente, antagonistas NMDA. A mesma recomendação poderá aplicar-se para a cetamina e o dextrometorfano (ver também ADVERTÊNCIAS). Existe um relato de caso clínico publicado sobre um possível risco da combinação da memantina com a fenitoína.
- Outras substâncias ativas como cimetidina, ranitidina, procaína, quinidina, quinina e nicotina, que utilizam o mesmo sistema de transporte renal de cátions que a amantadina, também poderão interagir com a memantina levando a um risco potencial de aumento dos seus níveis séricos.
- É possível que haja uma redução dos níveis séricos da hidroclorotiazida (HCT) quando esta, ou qualquer combinação contendo hidroclorotiazida, é administrada concomitantemente com a memantina.
- Na experiência pós-comercialização foram notificados casos isolados de aumento da relação normalizada internacional (RNI) em pacientes tratados concomitantemente com varfarina. Embora não tenha sido comprovada a existência de uma relação causal, aconselha-se uma monitorização rigorosa do tempo de protrombina ou da INR em pacientes que estejam em uso simultâneo de anticoagulantes orais.

Em estudos farmacocinéticos (PK) de dose única realizados em sujeitos jovens e saudáveis, não se observou qualquer interação relevante à substância ativa da memantina com gliburida/metformina ou com donepezila.

Num estudo clínico em indivíduos jovens e saudáveis não se observou qualquer efeito relevante da memantina na farmacocinética da galantamina.

A memantina não inibiu as CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavina contendo monooxigenase, epóxido hidrolase ou a sulfatação *in vitro*.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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

Características físicas e organolépticas

Comfect Duo 10 mg + 5 mg: comprimido revestido, de cor laranja, circular, liso em uma das faces e com logotipo “a” na outra face.

Comfect Duo 10 mg + 10 mg: comprimido revestido, de cor azul, circular, liso em uma das faces e com logotipo “a” na outra face.

Comfect Duo 10 mg + 20 mg: comprimido revestido, de cor branca, circular, liso em uma das faces e com logotipo “a” na outra face.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Comfect Duo deve ser administrado via oral, uma vez ao dia, com ou sem alimento. É recomendado o uso da associação para pacientes em dose regular de cloridrato de donepezila 10 mg/dia há pelo menos 4 semanas e com evolução da doença de Alzheimer para estágio de moderada ou grave mesmo em vigência do tratamento. A dose final a ser atingida da associação é de cloridrato de donepezila 10 mg/dia e memantina 20 mg/dia. Como o composto está indicado para pacientes em dose estável de cloridrato de donepezila de 10 mg/dia, a titulação do cloridrato de memantina deverá ser realizada com acréscimos semanais de 5 mg/dia até atingir a dose recomendada de 20 mg/dia. Dessa forma, a posologia é:

- 1) Comfect Duo 10 mg + 5 mg, 1 comprimido ao dia, por 7 dias consecutivos, seguido de;
- 2) Comfect Duo 10 mg + 10 mg, 1 comprimido ao dia, por 7 dias consecutivos, seguido de;
- 3) Cloridrato de donepezila 10 mg + cloridrato de memantina 15 mg, ao dia por 7 dias consecutivos, seguido de;
- 4) Comfect Duo 10 mg + 20 mg, 1 comprimido ao dia para uso contínuo.

Comprometimento Renal e Hepático

Os pacientes com insuficiência hepática de 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. Não existem dados sobre a utilização de cloridrato de memantina em pacientes com disfunção hepática.

Em pacientes com a função renal ligeiramente alterada (depuração da creatinina 50-80 ml/min) não é necessário ajuste de dose de cloridrato de memantina. Em pacientes com comprometimento renal moderado (depuração da creatinina de 30-49 ml/min) a dose diária deverá ser 10 mg por dia. Se bem tolerada após pelo menos 7 dias de tratamento, a dose poderá ser aumentada até 20 mg/dia de acordo com o esquema de titulação padrão. Em pacientes com comprometimento renal grave (depuração da creatinina 5-29 ml/min) a dose diária deverá ser de 10 mg por dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

Cloridrato de donepezila

Os eventos adversos mais comuns (incidência > 5 e o dobro da frequência com o placebo) foram diarreia, câibras musculares, fadiga, náusea, vômitos e insônia.

Os outros eventos adversos comuns (incidência > 5 e > placebo) foram cefaleia, dor, acidente, resfriado comum, distúrbios abdominais e tontura (Tabela 1).

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 em Uso de Cloridrato de Donepezila e com Frequência Mais Alta que no Grupo Placebo.

SISTEMA CORPÓREO / EVENTO ADERSO	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		
Câibras musculares	2%	6%
Sistema Nervoso		
Insônia	6%	9%
Tontura	6%	8%

Experiência Pós-Comercialização

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

Cloridrato de memantina

Nos estudos clínicos sobre demência leve a grave, envolvendo 1784 pacientes tratados com cloridrato de memantina e 1595 pacientes tratados com placebo, os índices globais de incidência de reações adversas com cloridrato de memantina não foram diferentes dos do tratamento com placebo; as reações adversas foram normalmente de intensidade leve a moderada.

As reações adversas mais frequentes e que registraram uma maior incidência no grupo do cloridrato de memantina do que no grupo placebo foram tonturas (6,3% vs 5,6%, respectivamente), cefaleias (5,2% vs 3,9%), constipação (4,6% vs 2,6%), sonolência (3,4% vs 2,2%) e hipertensão (4,1% vs 2,8%).

A tabela 2 lista todas as reações adversas registradas durante os estudos clínicos com cloridrato de memantina e desde que foi introduzido no mercado. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As reações adversas são classificadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos, usando a seguinte convenção: muito comum (>1/10), comum (>1/100 a <1/10), incomum (>1/1000 e <1/100), raro (>1/10000 e <1/1000), muito raro (<1/10000), desconhecido (não pode ser estimado com os dados atuais).

Tabela 2. Reações adversas registradas durante os estudos clínicos com cloridrato de memantina.

Infecções e infestações	Incomum	Infecções fúngicas
Distúrbios do sistema imunológico	Comum	Hipersensibilidade ao medicamento
Distúrbios psiquiátricos	Comum Incomum Incomum Desconhecido	Sonolência Confusão Alucinações ¹ Reações psicóticas ²
Doenças do sistema nervoso	Comum Incomum Muito raro	Tonturas Alterações na marcha Convulsões
Distúrbios cardíacos	Incomum	Falência cardíaca
Vasculopatias	Comum Incomum	Hipertensão Trombose venosa / tromboembolia
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos	Comum	Dispneia
Distúrbios gastrointestinais	Comum Incomum Desconhecido	Constipação Vômitos Pancreatite ²
Distúrbios gerais e alterações no local de administração	Comum Incomum	Cefaleia Fadiga

¹As alucinações foram essencialmente observadas em pacientes com doença de Alzheimer grave.

²Casos isolados notificados no âmbito da experiência pós-comercialização.

A doença de Alzheimer tem sido associada a depressão, pensamentos suicidas e suicídio. Na fase de experiência pós-comercialização estes efeitos foram notificados em pacientes tratados com o cloridrato de memantina.

Associação cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina

Em estudos com a associação cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina, os principais eventos adversos encontrados estão listados na tabela abaixo com as respectivas incidências (Tabela 3).

Tabela 3. Principais eventos adversos observados em estudo com a associação cloridrato de donepezila e cloridrato de memantina.

Eventos adversos	Incidência (%)
Agitação	9,4
Confusão	7,9
Quedas	7,4
Sintomas que mimetizam a gripe	7,4
Tontura	6,9
Cefaleia	6,4
Infecção do trato urinário	5,9
Incontinência urinária	5,4
Lesão acidental	5,0
Infecção da via respiratória superior	5,0
Edema periférico	5,0
Diarreia	4,5
Incontinência fecal	2,0

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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 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 forem envolvidos.

A experiência com superdose de cloridrato de memantina obtida a partir dos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização é limitada.

Os sintomas na superdosagem de memantina são: psicose tóxica incluindo alucinações, nervosismo, mudanças no comportamento, tremor e outros sintomas relacionados com o SNC. Outras reações incluem: acatisia, inquietação, aumento da atividade motora, insônia e depressão.

Superdoses com valores relativamente grandes (200 mg e 105 mg/dia durante 3 dias, respectivamente) têm sido associadas a sintomas de cansaço, fraqueza e/ou diarreia ou a nenhum sintoma. Em casos de superdose abaixo dos 140 mg ou de dose desconhecida, os pacientes apresentaram sintomas de origem no sistema nervoso central (confusão, torpor, sonolência, vertigens, agitação, agressão, alucinações e distúrbios da marcha) e/ou de origem gastrointestinal (vômitos e diarreia).

No caso mais extremo de superdose, o paciente sobreviveu a uma ingestão de 2000 mg da memantina com efeitos no sistema nervoso central (coma durante 10 dias, seguido de diplopia e agitação). O paciente recebeu tratamento sintomático e plasmaforese. O paciente foi recuperado sem sequelas permanentes. Num caso de superdosagem suicida, o paciente sobreviveu à ingestão de até 400 mg de memantina com efeitos no sistema nervoso central (ex.: inquietação, psicose, alucinações visuais, pro convulsão, sonolência, estupor e inconsciência) que desapareceram sem sequelas permanentes.

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). Deve-se fazer sempre que apropriado, os procedimentos clínicos padrão para a remoção da substância ativa, como por exemplo lavagem gástrica, utilização de carvão ativo (interrupção da recirculação êntero-hepática potencial), acidificação da urina ou diurese forçada, tão rápido quanto possível, após a ingestão oral. O vômito não deve ser induzido, devido ao risco de convulsões pela superdosagem de memantina. Pacientes nos quais a superdosagem foi intencional devem ter acompanhamento psiquiátrico.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0046

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado e embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

Ou

Embalado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Cabo de Santo Agostinho - PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações da bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/12/2023	-	10457 – SIMILAR - Inclusão inicial de texto de bula – publicação no bulário – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Comprimidos revestidos 10 mg + 5 mg 10 mg + 10 mg 10 mg + 20 mg