FURP-DONEPEZILA

Fundação para o Remédio Popular – FURP

Comprimido Revestido

5 mg e 10 mg

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

FURP-DONEPEZILA 5 mg Comprimido Revestido
FURP-DONEPEZILA 10 mg Comprimido Revestido
cloridrato de donepezila

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Comprimido Revestido

FURP-DONEPEZILA 5 mg
- ✓ Cartucho com 30 comprimidos revestidos - Blister com 10 comprimidos revestidos de 5 mg.
- ✓ Caixa com 500 comprimidos revestidos - Blister com 10 comprimidos revestidos de 5 mg.

FURP-DONEPEZILA 10 mg
- ✓ Cartucho com 30 comprimidos revestidos - Blister com 10 comprimidos revestidos de 10 mg.
- ✓ Caixa com 500 comprimidos revestidos - Blister com 10 comprimidos revestidos de 10 mg.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
FURP-DONEPEZILA 5 mg
Cada comprimido revestido contém 5 mg de cloridrato de donepezila equivalente a 4,56 mg de donepezila.
Excipientes: amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, hiprolose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio.

FURP-DONEPEZILA 10 mg
Cada comprimido revestido contém 10 mg de cloridrato de donepezila equivalente a 9,12 mg de donepezila.
Excipientes: amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, hiprolose, lactose monoidratada, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
FURP-DONEPEZILA (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 a alterações da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva (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 moderadamente grave, 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 (vide Tabela 1).

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

Tabela 1 Porcentagem de Pacientes com Doença de Alzheimer leve a moderadamente grave julgados respondedores por grupo de tratamento.

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

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

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

Tanto os pacientes designados para o grupo placebo como os para o grupo cloridrato de donepezila apresentaram uma ampla gama de respostas, mas os grupos com tratamento ativo apresentaram maior probabilidade de apresentar melhoras 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[6,7,8]

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

Efeitos sobre a SIB (sigla em inglês para Bateria de Piora da Severidade): Após 6 meses de tratamento, a média de diferença na mudança dos escores da escala SIB para os pacientes tratados com cloridrato de donepezila comparada ao placebo foi de 5,9 unidades. O tratamento com cloridrato de donepezila foi, do ponto de vista estatístico, significativamente superior ao 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.

Estudo japonês de 24 semanas
Em estudo de 24 semanas de duração, conduzido no Japão, 325 pacientes com doença de Alzheimer grave foram randomizados para doses de 5 mg/dia ou 10 mg/dia de cloridrato de donepezila administradas uma vez ao dia, ou placebo. 284 pacientes completaram o estudo com proporções similares de pacientes completando o estudo em cada grupo de tratamento. A medida de eficácia primária do estudo foi avaliada pela SIB e CIBIC-plus.
Após 24 semanas de tratamento, diferenças estatisticamente significativas no tratamento foram observadas entre as doses de 10 mg/dia de cloridrato de donepezila e placebo tanto no SIB quanto no CIBIC-plus. A dose de 5 mg/dia de cloridrato de donepezila demonstrou superioridade estatisticamente significativa em relação ao placebo na SIB, mas não na CIBIC-plus.

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

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

O cloridrato de donepezila foi do ponto de vista estatístico significativamente superior ao placebo na pontuação SIB no parâmetro para ambas as populações do ITT LOCF (diferença média do LS de 5,32 pontos; P=0,0001). No CIBIC-plus, a diferença favoreceu o tratamento com cloridrato de donepezila, mas não atingiu significância estatística (P=0,0905). Entretanto, após a queda do ponto 7 da escala para o ponto 3 (melhora, nenhuma mudança ou piora), houve diferenças estatisticamente significativas favorecendo o grupo de cloridrato de donepezila em relação ao grupo placebo para ambas as populações do ITT LOCF (P=0,0156).

<u>Referências Bibliográficas</u>

1. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15 week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med* 1998 May 11;158(9):1021-31.
2. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24 week, double-blind, placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50(1):136-45.
3. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Amer J Psychiatr* 1984;141:1356-64.
4. Joffres C, Graham J, Rockwood K. Qualitative analysis of the clinical interview based impression of change (Plus): methodological issues and implications for clinical research. *Int Psychogeriatr*. 2000;12:403-13.
5. Morris J. The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-14.
6. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: 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.
8. Homma A, Imai Y, Tago H, et al. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Dement Geriatr Cogn Disord 2008;25:399-407.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas
Mecanismo de ação
FURP-DONEPEZILA é um inibidor seletivo reversível da enzima acetilcolinesterase, a colinesterase predominante no cérebro. O cloridrato de donepezila é cerca de 1000 vezes mais potente como inibidor dessa enzima em comparação a butirilcolinesterase, uma enzima que está presente principalmente fora do sistema nervoso central (SNC).

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 de 5 mg e 10 mg comprimidos revestidos. As concentrações plasmáticas e a AUC aumentaram de forma proporcional à dose. A meia-vida de distribuição terminal é de aproximadamente 70 horas. Assim, a administração de doses únicas diárias múltiplas resulta em aproximação gradativa do estado de equilíbrio. O estado de equilíbrio é atingido em 2-3 semanas após o início da terapia. Uma vez atingido o estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas do cloridrato de donepezila e a atividade farmacodinâmica relacionada mostram pouca variabilidade em relação ao decorrer do dia.

Os alimentos não alteraram a absorção do cloridrato de donepezila.

Distribuição: a donepezila apresenta taxa de ligação a proteínas plasmáticas humanas de 95%. Em um estudo de equilíbrio de massa conduzido em homens voluntários saudáveis, 240 h após a administração de uma dose única de 5 mg de cloridrato de donepezila marcado com 14C, 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: 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).

Eliminação: a via predominante de eliminação da donepezila inalterada e seus metabólitos é renal, uma vez que 79% da dose recuperada foram encontradas na urina e os 21% restantes nas fezes. O fármaco-mãe (donepezila) é o produto de eliminação predominante na urina.
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. Dentro da variação de peso corpóreo de 50 a 110 kg, o *clearance* aumentou de 7,77L/h para 14,04 L/h, com valor de 10L/h para indivíduos com 70Kg.

Dados de Segurança Pré-Clínicos
Geral: extensos testes em animais experimentais demonstraram que cloridrato de donepezila causa alguns efeitos adicionais aos efeitos farmacológicos previstos com a sua ação como inibidor de colinesterase.

Mutagenicidade: o cloridrato de donepezila não é genotóxico em mutação reversa bacteriana e ensaios de linfoma tk de camundongo. Em ensaios *in vitro* de aberração cromossômica, alguns efeitos clastogênicos foram observados em concentrações abertamente tóxicas para as células e 3000 vezes maior que as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio por 10 mg/dia. No entanto, nenhum potencial clastogênico foi observado no modelo de micronúcleos de camundongos *in vivo* e não foram observados danos no DNA em ensaios *in vivo/in vitro* UDS. Em resumo, a donepezila foi negativa numa bateria de ensaios de genotoxicidade (mutação bacteriana reversa *in vitro*, linfoma tk de camundongo *in vitro*, aberração cromossômica *in vitro* e micronúcleos em camundongos *in vivo*).

Carcinogenicidade: não há evidência de potencial efeito carcinogênico através de resultados de um estudo de carcinogenicidade de 88 semanas de cloridato de donepezila conduzido em camundongos CD-1 em doses de até 180 mg/kg/dia (aproximadamente 39 vezes a dose máxima estudada em humanos (23 mg/dia), ou no estudo de carcinogenicidade de 104 semanas em ratos Sprague Dawley com doses de até 30 mg/kg/dia (aproximadamente 13 vezes a dose máxima recomendada em humanos com base em mg/m^2).

Fertilidade: a administração de cloridrato de donepezila em machos e fêmeas, antes e durante o acasalamento, e continuando na fêmea através de implante, não mostrou efeito na fertilidade nas doses maiores que 10

mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes a dose máxima estudada em humano (23 mg/dia) em base mg/m^2). O cloridrato de donepezila não foi teratogênico em ratos e coelhos. O cloridrato de donepezila teve um pequeno efeito sobre os natimortos e a sobrevivência dos filhotes quando administrados em ratas gravidas em doses de ate 10 mg/kg/dia (vide item 5. Advertências e Precauções - Gravidez).

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Anestesia: FURP-DONEPEZILA, como um inibidor da colinesterase, pode exacerbar o relaxamento muscular tipo succinilcolina durante anestesia (vide item 6. Interações Medicamentosas).

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.

Condições gastrintestinais: os colinomiméticos podem promover produção ácida gástrica. 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 anti-inflamatórias não esteroides concomitantes (AINEs). Estudos clínicos de cloridrato de donepezila em doses de 5 mg/dia a 10 mg/dia não demonstraram aumento, em relação ao placebo, na incidência de doença ulcerosa péptica ou sangramento gastrintestinal.
FURP-DONEPEZILA, como consequência previsível de suas propriedades farmacológicas, pode produzir diarreia, náusea e vômito. Quando esses efeitos 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 FURP-DONEPEZILA. Os pacientes devem ser cuidadosamente observados no início do tratamento e após o aumento da dose.

Perda de peso
Em um estudo de pacientes com nível moderadamente grave a grave de doença de Alzheimer, 2,5% dos pacientes que permaneceram com dose diária de 10 mg/dia apresentaram perda de peso, sendo que 4,9% desses pacientes tiveram uma diminuição de peso ≥7% em comparação ao seu peso base, no final do estudo.

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

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

Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM): existem casos muito raros de relatos pós-comercialização de síndrome neuroléptica maligna (SNM) em pacientes tratados com 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 FURP-DONEPEZILA deve ser descontinuada.

Efeitos musculoesqueléticos: raros casos de rabdomiólise (incluindo insuficiência renal aguda) foram relatados em

pacientes tratados com 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 FURP-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 FURP-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 superiores a 5 vezes o limite superior. Deve-se ter cuidado particularmente na prescrição de FURP-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 recaptação de serotonina/inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina).

Fertilidade, Gravidez e Lactação
Gravidez
Os estudos, para avaliar o potencial teratogênico, conduzidos em ratas prenhes nas doses até cerca de 35 vezes a dose humana (com base no peso corpóreo) e em coelhas prenhes nas doses até aproximadamente 22 vezes a dose humana máxima testada (23 mg/dia) não revelaram evidências de potencial teratogênico. No entanto, em um estudo no qual ratas prenhes receberam aproximadamente 22 vezes a dose humana do dia 17 da gestação ao dia 20 pós-parto, houve pequeno aumento de natimortos e pequena diminuição da 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.

FURP-DONEPEZILA é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
A demência 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.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

FURP-DONEPEZILA 5 mg comprimido revestido:
Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

FURP-DONEPEZILA 10 mg comprimido revestido:
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

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

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

Com base em estudos *in vitro*, a donepezila demonstra pequena ou nenhuma evidência de inibição direta da CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C19 em concentrações clinicamente relevantes.

Os indutores enzimáticos como a rifampicina, a fenitoína, a carbamazepina e o álcool, podem reduzir os níveis de donepezila. Como a magnitude do efeito indutor ainda é desconhecida, essas associações medicamentosas devem ser usadas com cautela. O cloridrato de donepezila tem potencial para interferir com medicamentos com ação anticolinérgica. Também há potencial para atividade sinérgica com o tratamento concomitante com medicamentos como a succinilcolina e outros bloqueadores neuromusculares, mas um estudo *in vitro* demonstrou que o cloridrato de donepezila apresenta efeitos mínimos sobre a hidrólise da succinilcolina. Também existe potencial para ação sinérgica com agonistas colinérgicos ou betabloqueadores que apresentam efeitos sobre a condução cardíaca.
A donepezila não demonstrou ser substrato da glicoproteína-P em um estudo *in vitro.*

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Armazenar este medicamento em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Prazo de validade: 36 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.

Características físicas e organolépticas:
Os comprimidos de FURP-DONEPEZILA 5 mg são revestidos, redondos, brancos e sulcados.
Os comprimidos de FURP-DONEPEZILA 10 mg são revestidos, redondos, amarelos.

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
FURP-DONEPEZILA deve ser administrado por via oral.

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

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

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

Insuficiência renal
Os pacientes com insuficiência renal podem seguir um esquema posológico semelhante porque o *clearance* do cloridrato de donepezila não é significativamente alterado por essa condição.

Insuficiência hepática
Os pacientes com insuficiência hepática leve a moderada podem seguir um esquema posológico semelhante porque o *clearance* do cloridrato de donepezila não é significativamente alterado por essa condição.

Pacientes pediátricos
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.

Dose Omitida
Caso o paciente se esqueça de utilizar FURP-DONEPEZILA no horário estabelecido, deve fazê-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de administrar a próxima dose, deve desconsiderar a dose esquecida e utilizar a próxima. Neste caso, o paciente não deve utilizar a dose duplicada para compensar doses esquecidas. O esquecimento de dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

Doença de Alzheimer leve a moderadamente grave
Os eventos adversos mais comuns (frequência ≥ 5% e duas vezes a frequência de placebo em pacientes recebendo 10 mg/dia) foram: diarreia, cãibras, fadiga, náusea, vômito e insônia (Tabela 2).

Outras reações adversas comuns (frequência ≥ 5% e ≥ placebo) foram: cefaleia, dor, acidente, resfriado comum, distúrbio abdominal e vertigem. Casos de sincope, bradicardia, bloqueio sinoatrial, bloqueio atrioventricular e hipocalemia foram observados. Não foram observadas anormalidades relevantes nos valores laboratoriais associados ao tratamento, com exceção dos pequenos aumentos das concentrações séricas de creatinofosfoquinase muscular.

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

SISTEMA CORPÓREO/EVENTO ADVERSO	donepezila (n=747) %	placebo (n=355) %
Porcentagem de pacientes com algum evento adverso	**74**	**72**
Corpo como um todo		
Cefaleia	10	9
Dor, vários locais	9	8
Acidentes	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 musculoesquelético		
Cãibras	6	2
Sistema nervoso		
Insônia	9	6
Tontura	8	6
Sintomas psiquiátricos		
Sonhos anormais	3	0

*Dados de donepezila dos grupos de 5 mg e 10 mg combinados.

Doença de Alzheimer grave
Os eventos adversos mais comuns (frequência > 5% e duas vezes mais frequente que placebo) são: diarreia, náuseas e agressividade (Tabela 3).

Tabela 3. 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 randomizados)[a] %	placebo (n=465) %
Número total de pacientes com eventos adversos (todas as causas)	**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

[a] n=477 pacientes randomizados para 10 mg, n=96 pacientes randomizados para 5 mg.

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

Em casos de eventos adversos, notifique 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 98, 70 e 33 vezes a dose humana estudada 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 Superdose
A superdose 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 superdose, medidas gerais de suporte devem ser adotadas. Os anticolinérgicos terciários, como a atropina, podem ser eficazes na superdose 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.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1039.0162

Registrado e produzido por:
FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP
Governo do Estado de São Paulo
Rua Endres, 35 - Guarulhos - SP
CNPJ 43.640.754/0001-19
Indústria Brasileira

SAC 0800 055 1530

sac@furp.sp.gov.br

USO SOB PRESCRIÇÃO E RETENÇÃO DA RECEITA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/02/2025.

PAPEL

Anexo B

Histórico de alteração de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/03/2021	1037879/21-1	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	19/02/2021	0668779/21-2	11024 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	19/02/2021	• Versão Inicial.	VPS	5 mg e 10 mg Comprimido Revestido
13/05/2026	NA	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/04/2024	0565009/24-7	11133 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Exclusão de local de fabricação do medicamento	29/04/2024	• APRESENTAÇÕES • 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA • 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • 4. CONTRAINDICAÇÕES • 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR • 9. REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS	VPS	5 mg e 10 mg Comprimido Revestido