

DOPEZIL 5 mg - DOPEZIL 10 mg

Chlorhydrate de donépézil

FORMES ET PRESENTATIONS :

DOPEZIL 5 mg : comprimé rond, de couleur blanche : Boîte de 30 comprimés, sous plaquette thermoformée PVC/Alu.

DOPEZIL 10 mg : comprimé rond, de couleur jaune : Boîte de 30 comprimés, sous plaquette thermoformée PVC/Alu.

COMPOSITION : (PAR COMPRIMÉ)

	DOPEZIL 5 MG	DOPEZIL 10 MG
PRINCIPE ACTIF :		
Chlorhydrate de donépézil (Donépézil base)	5 mg (4,56 mg)	10 mg (9,12 mg)
Excipients :	cellulose microcristalline, lactose monohydrate, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium q.s.p un comprimé	
	opadry blanc	opadry jaune
Liste des excipients à effet notoire :	Lactose monohydrate	

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

DOPEZIL est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase, cholinestérase prédominante dans le cerveau.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Traitement symptomatique de la maladie d'ALZHEIMER dans ses formes légères à modérément sévères.

CONTRE INDICATIONS :

Patients ayant une hypersensibilité connue au chlorhydrate de donépézil, aux dérivés de la pipéridine ou à l'un des excipients du produit.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Posologie :

La posologie dépendra de la durée du traitement et des recommandations de votre médecin. **Adulte :** le traitement doit être instauré à la dose de 5 mg par jour (1 comprimé blanc) en prise unique le soir avant le coucher. Cette posologie sera maintenue pendant au moins 1 mois, durée nécessaire à l'évaluation des premières réponses cliniques au traitement et à l'atteinte de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. Passé ce délai de 1 mois de traitement à la dose de 5 mg/jour, votre médecin pourra augmenter la dose de donépézil à la posologie maximale recommandée de 10 mg/jour en une prise (1 comprimé jaune).

Ne pas modifier la posologie ni interrompre le traitement sans l'avis de votre médecin. A l'arrêt du traitement, il a été observé une réduction progressive des effets bénéfiques du donépézil. Aucun effet rebond n'a été observé après l'arrêt brutal du traitement.

Insuffisant rénal : Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance du chlorhydrate de donépézil n'étant pas modifiée, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

Insuffisant hépatique : En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, en raison d'une possible augmentation de l'exposition au donépézil, l'augmentation posologique devra être adaptée en fonction de la tolérance individuelle au produit. Il n'existe pas de données chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Enfant : L'utilisation du donépézil chez l'enfant n'est pas recommandée.

Mode d'administration :

Voie orale – une seule prise par jour.

MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le traitement par le donépézil ne doit être entrepris qu'en présence d'un proche pouvant s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient.

La réponse individuelle au traitement n'est pas prévisible. L'arrêt du traitement doit être envisagé lorsque l'effet thérapeutique disparaît. L'utilisation de donépézil chez des patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ou souffrant d'autres types de démence ou d'autres formes de troubles de la mémoire n'a pas été étudiée.

- Anesthésie : Le donépézil, comme tout inhibiteur de la cholinestérase, peut majorer la relaxation musculaire induite par les curares dépolarisants du type succinylcholine.

- Troubles cardiovasculaires : En raison de leur activité pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent potentialiser le tonus cholinergique au niveau cardiaque avec risque de bradycardie. Leur incidence et leur sévérité (risque de pause sinusale) sont particulièrement élevés chez les patients présentant des troubles de la conduction intracardiaque (bloc sino auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire).

- Troubles gastro-intestinaux : Les patients ulcéreux ou à risque d'ulcère (comme par exemple ceux ayant des antécédents de maladie ulcéreuse ou recevant des anti-inflammatoires non stéroïdiens), doivent faire l'objet d'une surveillance symptomatique attentive. Cependant, les études cliniques conduites avec le donépézil n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des ulcères ou des saignements gastro-intestinaux comparativement au placebo.

- Troubles génito-urinaires: Bien que non observés lors des études conduites avec le donépézil, les cholinomimétiques peuvent induire une rétention urinaire.

- Troubles neurologiques : les cholinomimétiques sont décrits comme potentiellement responsables de crises convulsives généralisées. Toutefois, les convulsions peuvent aussi être une manifestation de la maladie d'Alzheimer. Les cholinomimétiques peuvent avoir le potentiel d'exacerber ou d'induire des symptômes extrapyramidaux.

- Troubles broncho-pulmonaires : Du fait de son activité cholinomimétique, le donépézil doit

être prescrit avec précaution chez les malades présentant des antécédents d'asthme ou de broncho-pneumopathie chronique obstructive.

L'administration concomitante de donépézil et d'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, d'agonistes ou d'antagonistes du système cholinergique est à éviter.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT :

Grossesse :

Bien qu'aucune étude expérimentale ou clinique n'a mis en évidence d'effet tératogène de donépézil, Dopézil ne doit pas être prescrit pendant la grossesse à moins d'être clairement nécessaire.

Allaitement :

L'excrétion dans le lait maternel du donépézil n'est pas documentée et il n'y a pas d'étude chez la femme allaitante. En conséquence, les femmes qui reçoivent du donepézil ne doivent pas allaiter.

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES :

Le donépézil a une influence mineure à modérée sur la capacité à la conduite automobile et à l'utilisation de machines. Cependant, la maladie d'Alzheimer elle-même peut être à l'origine d'une altération de l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Le donépézil peut induire une fatigue, des vertiges et des crampes musculaires, notamment lors de l'instauration ou de l'augmentation posologique. L'aptitude à poursuivre la conduite automobile ou l'utilisation de machines complexes des patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par donepézil doit être régulièrement évaluée par le médecin traitant.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Il faut signaler tout autre traitement en cours à votre médecin ou à votre pharmacien.

Le donépézil et/ou ses métabolites n'inhibent pas le métabolisme de la théophylline, de la warfarine, de la cimétidine ou de la digoxine chez l'homme. Le métabolisme du donépézil n'est pas modifié par l'administration concomitante de digoxine ou de cimétidine.

Les études in vitro ont montré que le système du cytochrome P450 (isoenzyme 3A4 et dans une moindre mesure 2D6) est impliqué dans le métabolisme du donépézil. En conséquence, les inhibiteurs du CYP3A4, comme le kétoconazole, l'itraconazole et l'érythromycine, et les inhibiteurs du CYP2D6, comme la quinidine et la fluoxétine, pourraient inhiber le métabolisme du donépézil. Les inducteurs enzymatiques comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine et l'alcool peuvent diminuer les concentrations de donépézil. En l'absence de données quant à l'amplitude de ces effets inducteurs ou inhibiteurs, de telles associations médicamenteuses sont à utiliser avec précaution.

Le donépézil peut modifier l'activité d'autres traitements anticholinergiques. Il peut également potentialiser l'activité cholinergique lors de la prise concomitante de produits tels que le succinylcholine, d'autres agents bloquant le système neuromusculaire ou d'agonistes cholinergiques, ou de bêtabloquants ayant une action sur la conduction cardiaque.

EFFETS INDESIRABLES :

Les effets indésirables le plus souvent observés sont : rash, prurit, céphalée, fatigue, crampes musculaires, diarrhées, anorexie, nausées, vomissements, incontinence urinaire, hallucination, agitation, insomnie, rhume, vertiges et syncopes.

D'autres effets indésirables plus rares ont été rapportés : douleur, troubles abdominaux, ulcère gastrique et duodénal, bradycardies, bloc sino auriculaire et auriculo-ventriculaires, convulsions, symptômes extrapyramidaux et une faible augmentation des concentrations sériques en créatinine kinase musculaire.

SURDOSAGE :

La dose létale médiane de chlorhydrate de donépézil après administration unique par voie orale chez la souris et chez le rat est estimée, respectivement, à 45 et 32 mg/kg, soit environ 225 et 160 fois la posologie maximale recommandée chez l'homme (10 mg/j). Des signes dose dépendants de stimulation cholinergique ont été observés chez l'animal, dont une réduction de la motricité spontanée, une prostration, une démarche chancelante, un larmoiement, des convulsions cliniques, une prostration respiratoire, une salivation, un myosis, une fasciculation et une baisse de la température corporelle.

Le surdosage par les inhibiteurs de la cholinestérase peut donner lieu à des crises cholinergiques caractérisées par des nausées sévères, des vomissements, une salivation, une transpiration, une bradycardie, une hypotension, une dépression respiratoire, un collapsus et des convulsions. Une faiblesse musculaire croissante est possible, qui peut conduire au décès si les muscles respiratoires sont atteints.

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique. Des anticholinergiques tertiaires, telles l'atropine, peuvent être utilisés comme antidote lors d'un surdosage par le donépézil. L'administration intraveineuse de sulfate d'atropine est recommandée à la dose initiale de 1.0 et 2.0 mg IV, à renouveler si nécessaire en adaptant la dose en fonction de la réponse clinique. Des réponses atypiques au niveau de la pression artérielle et du rythme cardiaque ont pu être observées avec d'autres cholinomimétiques lors d'administration concomitante avec des anticholinergiques quaternaires comme le glycopyrrolate. L'élimination par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration) du donépézil et/ou de ses métabolites n'est pas documentée.

CONDITIONS DE DELIVRANCE :

Liste I, sous ordonnance médicale.

CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION :

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESENTATIONS ET NUMEROS D'AMM :

Spécialités	N° d'A.M.M	Présentations
DOPEZIL 5 mg	923 350 1	Boîte de 30 comprimés pelliculés
DOPEZIL 10 mg	923 350 2	Boîte de 30 comprimés pelliculés

Ceci est un médicament.

- Le médicament est un produit qui affecte votre santé et sa consommation contraire aux instructions est dangereuse pour vous.
- Suivez strictement la prescription du médecin, la méthode d'utilisation et les instructions du pharmacien qui vous a dispensé le médicament.
- Le médecin et le pharmacien sont experts en médicaments, ses bienfaits et ses risques.
- N'interrompez pas de vous-même la période du traitement qui vous a été prescrit.
- Ne répétez pas la même prescription sans consulter votre médecin.

Gardez les médicaments hors de portée des enfants

Les Laboratoires MEDIS – S.A.
Route de Tunis KM 7 – BP206 – 8000 Nabeul – Tunisie
Tél. (216) 72 235 006 Fax: (216) 72 235 106



Code: N00059
V00

DOPEZIL 5 mg - DOPEZIL 10 mg

Donepezil Hydrochloride

FORMS AND PRESENTATIONS :

DOPEZIL 5 mg : round white tablet : Box of 30 tablets, PVC/Alu blister.

DOPEZIL 10 mg : round yellow tablet : Box of 30 tablets, PVC/Alu blister.

COMPOSITION : (PER TABLET)

	DOPEZIL 5 MG	DOPEZIL 10 MG
PRINCIPE ACTIF :		
Donepezil Hydrochloride (as Donepezil base)	5 mg (4,56 mg)	10 mg (9,12 mg)
Excipients :	Microcrystalline cellulose, monohydrate lactose, pregelatinized starch, magnesium stearate ...q.s.f. one tablet	
	Opadry white	Opadry yellow
List of active excipients :	Monohydrate lactose	

PHARMACOLOGICAL PROPRIETIES:

DOPEZIL is a specific and a reversible inhibitor of acetyl cholinesterase (brain prevailing cholinesterase).

THERAPEUTIC INDICATIONS :

Symptomatic treatment of mild to moderate Alzheimer's disease.

CONTRAINDICATIONS:

Patients with known hypersensitivity to donepezil chlorhydrate, to piperidine derivatives or the one of the excipients of the product.

POSOLOGY AND MODE OF ADMINISTRATION:

Posology :

The dosage depends on the duration of treatment and your doctor's directives.

Adult: Treatment should be initiated at a dose of 5 mg per day (one white tablet) in single dose in the evening before bedtime. This dosage will be maintained for at least 1 month duration necessary for the evaluation of the initial clinical response to treatment and the achievement of steady state plasma concentrations. After this period of 1 month of treatment at a dose of 5 mg / day, your doctor may increase the dose of donepezil in the maximum recommended dosage of 10 mg per day in single dose (1 tablet yellow).

Do not modify the dosage or interrupt treatment without consulting your doctor. After stopping treatment, a gradual reduction beneficial effects of donepezil was noted but no rebound effect.

Renal insufficiency : In patients with renal insufficiency, the clearance of Donepezil is not modified. So, there is no need of dosage adjustment.

Hepatic insufficiency : In cases of mild to moderate hepatic impairment, due to a possible increased exposure to donepezil, increased dosage should be adjusted according to individual tolerance to the product. There are no data in patients with severe hepatic disease.

Child: the use of donepezil is not recommended in infant and child.

Mode of administration :

Oral use – A single dose per day.

WARNING AND PRECAUTIONS OF USE:

Treatment should be initiated and supervised by an experienced physician in the diagnosis and treatment of patients with Alzheimer's disease. Treatment with donepezil should be undertaken only in the presence of a family member who can ensure regular taking of the medication by the patient.

The individual response to treatment is not predictable. The cessation of therapy should be considered when the therapeutic effect disappears. The use of donepezil in patients with severe stage of Alzheimer's disease or suffering from other types of dementia or other forms of memory disorders has not been studied.

- Anesthesia: donepezil, like any cholinesterase inhibitor, may increase muscle relaxation induced by depolarizing curares such as succinylcholine.

- Cardiovascular troubles: Because of their pharmacological activity, cholinesterase inhibitors may increase cardiac cholinergic tonus with bradycardia risk. Their incidence and severity (risk of sinus pause) are particularly high in patients with disorders of the intracardiac conduction (sino atrial block, atrioventricular block).

- Gastrointestinal disorders: Patients with ulcer or with ulcer risk (such as those with a history of ulcer disease or receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs) should be monitored carefully. However, clinical studies conducted with donepezil showed no increase in the incidence of ulcers or gastrointestinal bleeding compared to placebo.

- Genitourinary disorders: Although not observed in studies conducted with donepezil, cholinomimetics can induce urinary retention.

- Neurological disorders: cholinomimetics are described as potentially responsible for generalized seizures. However, convulsions can also be a manifestation of the disease. Cholinomimetics may have the potential to exacerbate or to induce extrapyramidal symptoms.

- Broncho-pulmonary disorders: Because of its cholinomimetic activity, donepezil should be prescribed with caution in patients with a history of asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

- Concomitant administration of donepezil and other acetylcholinesterase inhibitors, cholinergic system agonists or antagonists is to be avoided.

PREGNANCY AND BREASTFEEDING:

Pregnancy :

Although no experimental or clinical study has shown teratogenesis effect of donepezil, Dopézil should not be used during pregnancy unless it is clearly necessary.

Breastfeeding:

The excretion in breast milk of donepezil is not documented and there is no study in women who are breastfeeding. As a result, women who receive donepezil should not breastfeed.

Drivers and users machines:

The donepezil had a minor to moderate influence on the ability to driving and the use of machines. However, Alzheimer's disease itself can cause a disability to drive or operate machines. The donepezil can induce fatigue, dizziness and muscle cramps, especially at the treatment initiation or dosage increasing. The ability to continue driving or operating on complex machines of patients with Alzheimer's disease treated with donepezil should be regularly evaluated by the attending physician.

DRUG INTERACTIONS:

You should report any other current treatment to your doctor or pharmacist.

The donepezil and / or its metabolites dont inhibit the metabolism of theophylline, warfarin, cimetidine or digoxin in humans.

The metabolism of donepezil is not affected by concomitant administration of digoxin or cimetidine.

In vitro studies have shown that the system of cytochrome P450 (3A4 isoenzyme and to a lesser extent 2D6) is involved in the metabolism of donepezil. Accordingly, the CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole, itraconazole, and erythromycin, and CYP2D6 inhibitors, such as quinidine, fluoxetine, could inhibit the metabolism of donepezil. The enzyme inducers such as rifampicin, phenytoin, carbamazepine and alcohol can decrease the concentrations of donepezil. In the absence of data about the degree of these effects inducers or inhibitors, such drug combinations should be used with caution.

The donepezil can alter the activity of other anticholinergic treatment. It can also potentiate the cholinergic activity during the concomitant use of products such as succinylcholine, other neuromuscular system blockers, cholinergic agonists or beta blockers acting on cardiac conduction.

ADVERSE EFFECTS:

Adverse events most frequently observed are: rash, pruritus, headache, fatigue, muscle cramps, diarrhea, anorexia, nausea, vomiting, urinary incontinence, hallucinations, agitation, insomnia, colds, dizziness and syncope.

Other less common side effects have been reported: pain, abdominal disorders, gastric and duodenal ulcer, bradycardies, sino-atrial and atrio-ventricular block, convulsions, extrapyramidal symptoms and a slight increase in serum muscular creatinine kinase.

OVERDOSAGE :

The median lethal dose of donepezil hydrochloride after a single oral in mice and rats is estimated, respectively, to 45 and 32 mg / kg, or about 225 to 160 times the maximum recommended dose in humans (10 mg / d). Dose dependent signs on cholinergic stimulation were observed in animals, including a reduction in spontaneous motor functions, prostration, a staggering tearing, clonic convulsions, respiratory depression, salivation, miosis, fasciculation and body temperature decrease.

The overdose of cholinesterase inhibitors may lead to cholinergic crisis characterized by severe nausea, vomiting, salivation, sweating, bradycardia, hypotension, respiratory depression, convulsions and collapse. An increasing muscle weakness is possible, which can lead to death if the respiratory muscles are affected.

In case of overdose, treatment should be symptomatic. The tertiary anticholinergics, such as atropine, can be used as an antidote during an overdose of donepezil. Intravenous administration of atropine sulfate is recommended at the initial dose of 1.0 and 2.0 mg IV, to be renewed and adjusted if necessary according to clinical response. Atypical blood pressure and heart rate were observed with other cholinomimetics when co-administered with anticholinergic quaternary as glycopyrrolate. The dialysis elimination (hemodialysis, peritoneal dialysis or hemofiltration) of donepezil and / or its metabolites is not documented.

DELIVERY CONDITIONS:

List I, under medical prescription.

SPECIAL PRECAUTIONS OF STORAGE:

Store at a temperature not exceeding 30 ° C.

PRESENTATIONS AND M.A. NUMBERS:

Specialities	M.A.	Presentations
DOPEZIL 5 mg	923 350 1	Box of 30 coated tablets
DOPEZIL 10 mg	923 350 2	Box of 30 coated tablets

This is a drug

- A drug is a specific product agent.
- A drug is a product acting on your health and its use, contrary to prescriptions may be dangerous for you.
- Strictly respect the doctor's prescription and the instructions of use he has prescribed.
- Follow your pharmacist's know this drug ; its indications and contra-indications.
- Do not discontinue the drug intake by yourself during the prescription period.
- Do not repeat the prescription or increase the dosage without consulting your doctor.

KEEP ANY DRUG OUT OF THE REACH OF CHILDREN.

Les Laboratoires MEDIS – S.A.
Route de Tunis KM 7 – BP206 – 8000 Nabeul – Tunisie
Tél. (216) 72 235 006 Fax: (216) 72 235 106

Médis

Code: N00059
V00