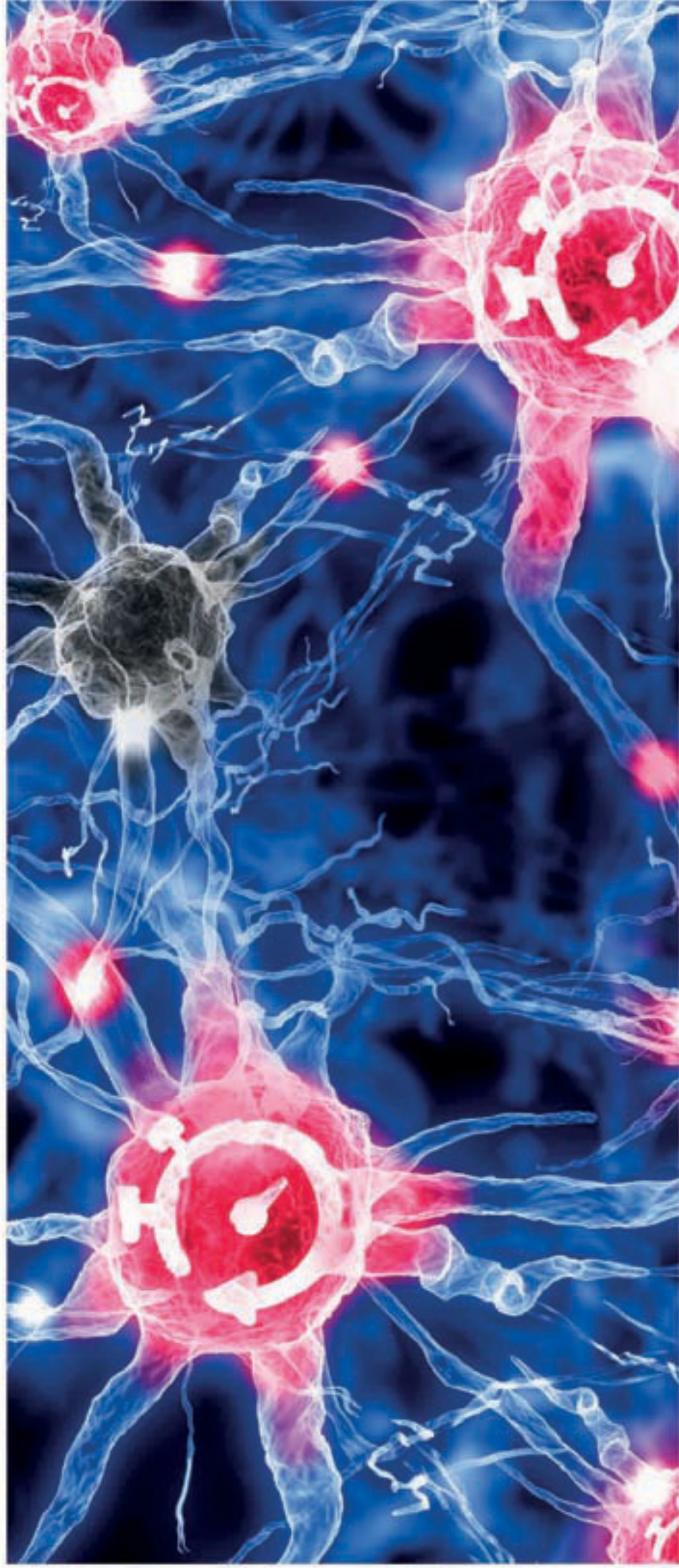


# synosia®

FABRIQUÉ PAR:  
بيوفارم  
Biopharm  
21 0000 SMART, ALGER, ALGERIE

Donépézil chlorhydrate



DONNONS LEUR  DU TEMPS

# Synosia®

Donépézil chlorhydrate

**DÉNOMINATION:** SYNOSIA 5 mg, comprimé pelliculé; SYNOSIA 10 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Synosia 5 mg, comprimé pelliculé: Chlorhydrate de donépézil 5,00 mg. Équivalent à donépézil base 4,56 mg, pour un comprimé. Synosia 10 mg, comprimé pelliculé: Chlorhydrate de donépézil 10,00 mg. Équivalent à donépézil base 9,12 mg pour un comprimé. Excipients: cellulose microcristalline, Lactose monohydraté, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose sodium, Silice Colloïdale anhydre, Dicarboxylate de magnésium, Opasol blanc. **FORME PHARMACÉUTIQUE:** Comprimés pelliculés. **DONNÉES CLINIQUES:** Indications thérapeutiques: Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérées sévères. **Posologie et mode d'administration:** Adultes - Sujets âgés: Le traitement doit être instauré à la dose de 5 mg par jour (en prise unique). SYNOSIA doit être administré par voie orale, le soir, avant le coucher. Le comprimé doit être avalé avec un verre d'eau. La posologie de 5 mg/jour, sera maintenue pendant au moins 1 mois, dans le but de réaliser les premières réponses cliniques au traitement et à l'établissement de l'équilibre des concentrations plasmatiques. En fonction des résultats cliniques obtenus après 1 mois de traitement à la dose de 5 mg/jour, la dose de SYNOSIA pourra être augmentée à 10 mg/jour (en une prise par jour). La posologie quotidienne maximale recommandée est de 10 mg. Les posologies supérieures à 10 mg/jour n'ont pas été étudiées dans les études cliniques. Le traitement doit être interrompu si un médecin ayant l'impression du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic sera établi en accord avec les critères en vigueur (par exemple DSM IV, ICD 10). Le traitement par le donépézil ne doit être entamé qu'en présence d'un poche pouvant assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient. Le traitement d'entretien peut être poursuivi tant que le bénéfice existe pour le patient. En conséquence, le bénéfice clinique doit être évalué de façon régulière. La réponse individuelle au traitement n'est pas prévisible. A l'arrêt du traitement il a été observé une réduction progressive des effets bénéfiques produits par le donépézil. Insuffisance rénale et hépatique: Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la durée du chlorhydrate de donépézil n'étant pas modifiée, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie. 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:** Utilisation de SYNOSIA chez l'enfant n'est pas recommandée. **Contre-indications:** SYNOSIA est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au chlorhydrate de donépézil, aux dérivés de la pyridine ou à l'un des excipients du produit. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi:** En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de mal absorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. 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 (par exemple, délirium) n'a pas été étudiée. **Avertissement:** Le donépézil, comme tout inhibiteur de la cholinérase, peut majorer la relaxation musculaire induite par les traitements du type succinylcholine tels l'anesthésie. **Troubles cardio-vasculaires:** En raison de leur activité pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinérase peuvent avoir des effets vagotoniques sur le rythme cardiaque (par exemple, bradycardie). Une tachycardie peut être particulièrement élevée chez les patients présentant une maladie du sinus ou d'autres anomalies de la conduction supra-ventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire. Il a été rapporté des cas de syncope et de convulsions. Lors de l'examen de ces patients la possibilité de bloc cardiaque ou de pauses sinusales prolongées doit être envisagée. **Troubles gastro-intestinaux:** Les patients présentant un risque particulier d'ulcères, comme par exemple ceux ayant des antécédents de maladie ulcéreuse ou recevant un traitement concomitant par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), 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 cliniques avec le donépézil, les cholinomimétiques peuvent induire une erection anormale. **Insécurités neurologiques:** Les convulsions sont décrites 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 extra-pyramidaux. **Troubles broncho-pulmonaires:** Du fait de leur activité cholinomimétique, les inhibiteurs de la cholinérase doivent être prescrits avec précaution chez les malades présentant des antécédents d'asthme ou de maladie broncho-pulmonaire obstructive. L'administration concomitante de donépézil et d'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, d'agonistes ou d'antagonistes du système cholinergique est à éviter. **Insuffisance hépatique sévère:** Il n'existe pas de données chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. **Mortalité au cours des études menées dans la démence vasculaire:** Trois études cliniques d'une durée de six mois ont été menées chez des patients répondant aux critères NINDS-ADRBD de la démence vasculaire (DVA) probable ou possible. Les critères NINDS-ADRBD sont conçus pour identifier les patients dont la démence serait uniquement liée à des causes vasculaires et exclure les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer. Dans la première étude, le taux de mortalité était de 2178 (1,0 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, 5208 (2,4 %) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg et 3799 (0,5 %) sous placebo. Dans la deuxième étude, le taux de mortalité était de 4208 (1,9 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, 3215 (1,4 %) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg et 1793 (0,5 %) sous placebo. Dans la troisième étude, les taux de mortalité étaient de 11648 (1,7 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg et 8326 (0,9 %) sous placebo. Le taux de mortalité dans les trois études n'était statistiquement plus élevé dans le groupe donépézil (7,7 %) que dans le groupe placebo (7,1 %); cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative. Il apparaît que la majorité des décès chez les patients recevant soit le donépézil soit le placebo résultait de causes vasculaires diverses, ce qui était prévisible dans cette population âgée souffrant de pathologies vasculaires prévalentes. Une analyse de tous les événements vasculaires graves ayant eu lieu au cours de ces études n'a pas montré de différence sur leur taux de survenue entre le groupe donépézil et le groupe placebo. Dans des études menées avec le chlorhydrate de donépézil dans la maladie d'Alzheimer d'une part (n = 4146) et dans l'ensemble des démences, y compris les démences vasculaires d'autre part (n total = 8888), le taux de mortalité dans les groupes placebo était plus élevé que dans les groupes donépézil. Interactions médicamenteuses et autres: Le donépézil et/ou ses métabolites s'additionnent au métabolisme de la théophylline, de la warfarine, de la cimétidine ou de la disopyramide 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 (surtout CYP3A4 et dans une moindre mesure CYP2D6) est impliqué dans le métabolisme du donépézil. Les études d'interactions médicamenteuses in vitro ont montré que le kétocazole et la quinidine, inhibiteurs du CYP3A4 et CYP2D6 respectivement, inhibent le métabolisme du donépézil. En conséquence ceux-ci et les autres inhibiteurs du CYP3A4, comme l'itraconazole et l'érythromycine, et les inhibiteurs du CYP2D6, comme la fluoxétine, pourraient inhiber le métabolisme du donépézil. Dans une étude chez le volontaire sain, les concentrations moyennes en donépézil ont été augmentées de 30% environ par le kétocazole. 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'ampleur de ces effets inducteurs ou inhibiteurs, de telles associations médicamenteuses sont à éviter avec précaution. Le donépézil peut modifier l'activité d'autres traitements anticholinergiques. Il peut également se produire une potentialisation de l'activité cholinergique lors de la prise concomitante de produits tels que la succinylcholine, d'autres agents bloquant le système neuro-musculaire ou d'agonistes cholinergiques ou de béta-bloquants ayant une action sur la conduction cardiaque. **Grossesse et allaitement:** Grossesse: On ne dispose pas de données sur l'administration du donépézil chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effets tératogènes mais ont mis en évidence une toxicité prénatale et post-natale. Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. SYNOSIA ne doit pas être prescrit pendant la grossesse à moins d'être clairement nécessaire. **Allaitement:** Le donépézil est excrété dans le lait maternel chez le rat. Le passage du donépézil dans le lait maternel n'est pas documenté et il n'y a pas d'étude chez la femme allaitante. En conséquence, les femmes qui reçoivent du donépézil ne doivent pas allaiter. **Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines:** Le donépézil a une influence mineure à modérée sur la capacité à conduire automobile et à utiliser des machines. La maladie d'Alzheimer peut être à l'origine d'une altération de l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. De plus le donépézil peut induire une fatigue, des vertiges et des crampes musculaires, notamment lors de l'instauration ou de l'augmentation posologique. Captivité à poursuivre la conduite automobile ou l'utilisation de machines complexes des patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par donépézil doit être régulièrement évaluée par le médecin traitant. **Effets indésirables:** Les effets indésirables les plus souvent observés ont été: diarrhées, crampes musculaires, fatigue, nausées, vomissements et incontinence. Les effets indésirables qui ont été rapportés plus d'une fois sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence comme définies ci-après: très fréquents (> 1/100, < 1/100, < 1/1000, < 1/10 000, < 1/100 000, < 1/1 000 000, < 1/10 000 000, et fréquence inconnue (impossible à estimer sur la base des données disponibles).

\* Lors de l'examen des patients ayant présenté syncope ou convulsion, la possibilité de bloc cardiaque ou de pause sinusale prolongée doit être envisagée. \*\* Les 10 rapports d'allergisations, de réactions anormales, de cauchemars, d'agitation et d'apnée ont été observés lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement.

\*\*\* En cas d'hépatite d'origine inconnue, l'arrêt de SYNOSIA doit être envisagé.

**Surdosage:** La dose léthale médiane de chlorhydrate de donépézil après administration unique par voie orale chez le souris et chez le rat est estimée, respectivement, à 45 et 32 mg/kg, soit environ 275 et 190 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 quantitative, une prostration, une démarche chancelante, un lâchement, des convulsions cloniques, une dépression respiratoire, une salivation, un myosis, une fasciculation et une baisse de la température corporelle. Le surdosage par les inhibiteurs de la cholinérase peut donner lieu à des crises cholinergiques caractérisées par des nausées sévères, des vomissements, une salivation, une transpiration, une bradycardie, une hypertension, une dépression respiratoire, un myosis et des convulsions. Une tableur musculaire convulsante est possible qui peut conduire à des décès si les mesures thérapeutiques sont attendues. En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique. Des anticholinergiques tels 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 à 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 observés avec d'autres cholinomimétiques lors d'administration concomitante avec des anticholinergiques quaternaires comme le glycopyrronium. L'élimination par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration) du donépézil et/ou de ses métabolites n'est pas documentée. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES: Propriétés pharmacodynamiques: Classe pharmacothérapeutique: MÉDICAMENTS DE LA DÉMENCE - ANTI-CHOLINÉSTÉRAZIQUES, Code ATC: N04BA02.** Le donépézil est un inhibiteur sélectif et réversible de l'acétylcholinestérase, cholinérase prédominante dans le cerveau. Il présente, in vitro, une activité inhibitrice sur l'acétylcholinestérase 1000 fois supérieure à celle qu'il a sur la butyrylcholinestérase, cholinérase prédominante hors du système nerveux central. **Maladie d'Alzheimer:** Chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer qui ont été inclus dans les études cliniques, l'administration d'une dose unique quotidienne de 5 ou 10 mg de donépézil a produit une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase (mesurée dans les membranes des hématies) respectivement de 63,6% et de 71,7%, mesurées à l'état d'équilibre juste avant la prise suivante. Il a été montré que l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) dans les globules rouges par le donépézil est corrélée au changement sur l'ADAS-cog, échelle sensible de mesure de certains paramètres de la cognition. La possibilité que le donépézil modifie le cours de l'évolution neuropathologique sous-jacente n'a pas été étudiée. En conséquence, le donépézil ne peut être considéré comme ayant un effet sur la progression de la maladie d'Alzheimer. Le traitement par donépézil a été étudié lors de 4 essais cliniques contrôlés contre placebo, 2 essais d'une durée de 6 mois et 2 essais d'une durée de 1 an. Une analyse a été conduite en forme de 6 mois d'essai clinique de traitement par le donépézil sur une combinaison de trois critères d'efficacité: ADAS-Cog (échelle de mesure de la performance cognitive), l'impression clinique globale de changement évalué par un clinicien et l'essai ADAS-Cog - échelle de mesure de la fonction globale et la sous-échelle des activités de vie quotidienne de la CDR (échelle de mesure des activités de la vie en vie en société, aux activités domestiques, à ses passe-temps et ses hygiène personnelle). Les patients qui ont satisfait aux critères suivants ont été considérés comme répondants au traitement. **Réponses:** Amélioration d'au moins 4 points sur l'échelle ADAS-Cog/Pas de détérioration sur l'échelle CDR/Pas de détérioration sur la sous-échelle d'activités de la vie quotidienne de la CDR.

## Pourcentage de répondants

	Population en "intention de traiter"	Population évaluable
	n = 365	n = 352
Placebo	10 %	10 %
SYNOSIA 5 mg	18 %*	18 %*
SYNOSIA 10 mg	21 %*	22 %*

\* p < 0,05 \*\* p < 0,01

Le donépézil conduit à une augmentation dose-dépendante et statistiquement significative du pourcentage des patients considérés comme répondants au traitement. **Propriétés pharmacocinétiques: Absorption:** Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 4 heures environ après administration orale. Les concentrations plasmatiques et l'aire sous la courbe augmentent proportionnellement à la dose. La demi-vie d'élimination terminale (t<sub>1/2</sub>) est d'environ 20 heures et l'état d'équilibre est donc atteint graduellement par l'administration répétée de prises uniques quotidiennes. L'état d'équilibre est atteint en 3 semaines environ après l'instauration du traitement. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de donépézil et l'activité pharmacologique qui lui est associée présentent une faible variabilité au cours de la journée. **Clairance:** La clairance n'a pas d'influence sur l'absorption du chlorhydrate de donépézil. **Distribution:** Le donépézil est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 75 %. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du métabolite 6-O-diméthyl-donépézil n'est pas connu. La distribution du donépézil dans les différents tissus de l'organisme n'est pas complètement documentée. Cependant au cours d'une étude chez le volontaire sain de sexe mâle, environ 28% d'une dose unique de 5 mg de donépézil marqué au <sup>14</sup>C, n'est pas retrouvé 240 heures après administration unique, ce qui suggère la persistance, au-delà de 10 jours, du donépézil et/ou de ses métabolites dans l'organisme. **Métabolisme/Excrétion:** Le donépézil est excrété dans les urines, à la fois sous forme inchangée et sous forme de métabolites issus de l'action du cytochrome P450 qui n'est pas tout à fait identifiés. Après administration d'une dose unique de 5 mg de donépézil marqué au <sup>14</sup>C, le radioactif plasmatique, exprimé en pourcentage de la dose administrée, a été principalement présente sous forme de donépézil inchangé (38 %), de 6-O-diméthyl-donépézil (21 %), seul métabolite présentant une activité similaire à celle du donépézil, de donépézil oxyde-N-ox (10 %), de donépézil 6-O-diméthyl-donépézil (7 %) et de forme glucosylconjugate du donépézil 6-O-diméthyl-donépézil (2 %). Environ 57 % de la radioactivité totale a été retrouvée dans les urines (10% sous forme inchangée et 14,5 % dans les filtres, ce qui suggère que le mode d'élimination principale se fonde sur la biotransformation et l'excrétion urinaire. Il n'y a pas d'arguments en faveur d'un second cycle entero-hépatique du donépézil et/ou d'un de ses métabolites. Le chlorhydrate de donépézil a une demi-vie plasmatique de 70 heures environ.

Le sexe, le sexe et le tabagisme n'ont pas d'influence (niveau significatif) sur les concentrations plasmatiques de donépézil. La pharmacocinétique du donépézil n'a pas été formellement étudiée chez le volontaire sain âgé ou chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire. Toutefois les taux plasmatiques moyens chez ces patients concordent étroitement à ceux observés chez le volontaire sain jeune. Chez l'insuffisant hépatique léger à modéré, chez Senec le Courbe (SCS) moyenne et la concentration maximale (C<sub>max</sub>) moyenne à l'état d'équilibre peuvent être augmentées de 48% et 39% respectivement. **DONNÉES PHARMACIQUES:** Durée de conservation: 24 mois. Précautions particulières de conservation: Conserver en dehors de la portée des enfants, et à l'abri d'une température ne dépassant pas 30°C. Nature et contenu du récipient: PVC/Aluminium. Conditions de délivrance: Site d'approvisionnement en médicaments Présentation: Étui de 30 comprimés, 60 billes de 10. Numéro d'identification administrative: SYNOSIA 5 mg, comprimé pelliculé: 141519/01/261. SYNOSIA 10 mg, comprimé pelliculé: 141519/01/261. **Titulaire de la décision d'enregistrement:** Biopharm S.p.A, Rue de zone industrielle, Route de la gare, Kasba Ghazoua, Algérie, Algérie.



Système organes	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Peu fréquents
Infections	Rhume			
Métabolisme et nutrition	Inanité			
Psychiatrie	Hallucinations**	Agitation**		
	Agitation**			
	Nervosité anormale (cauchemars)**			
Système nerveux	Sécheresse*	Sécheresse**		Symptômes extra-pyramidaux
	Vertiges			
	Inanité			
Cardiaque			Bradycardie	Bloc sino-ventriculaire
Contre-indications	Démence	Vomissements	Mélanges gastro-intestinaux	
	Nausées	Troubles digestifs	Diarrées prolongées et fréquentes	
Hépatobiliaire				Inanité hépatique (insuffisance hépatique)**
Peu et pharynx	Sech			
	Prurit			
Musculo-squelettique		Crampes musculaires		
Ophtalmique		Incontinence urinaire		
Général	Céphalées	Fatigue		
		Troubles		
Examen biologique		Agitation agressive des		
		inséparables (agitation)		
		et instabilité (crises convulsives)		
Trasmetteur		Accident		
Empoisonnement				

Information médicale: Human Health Information (HHI)  
 Lot N°m Behecams, lot 19, N°6, Dar El Denda Alger  
 Tel: 021 50 77 10 - Fax: 021 50 77 60  
 E-mail: hhi@znetwork.net

بيوفارم  
 Biopharm