

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Donepezil KRKA 5 mg comprimés pelliculés
Donepezil KRKA 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Donepezil KRKA 5 mg:

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de chlorhydrate de donépézil (sous forme de monohydrate) correspondant à 4,56 mg de donépézil.

Donepezil KRKA 10 mg:

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de donépézil (sous forme de monohydrate) correspondant à 9,12 mg de donépézil.

Excipient(s) à effet notoire:

	5 mg	10 mg
Lactose (mg)	79,18	158,35

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés à 5 mg: comprimé pelliculé blanc à presque blanc, arrondi, diamètre env. 7 mm, biconvexe.

Comprimés à 10 mg: comprimé pelliculé jaune-brun, arrondi, diamètre env. 9 mm, biconvexe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Donepezil KRKA est indiqué dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la démence d'Alzheimer.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes/personnes âgées

Le traitement doit être instauré à la dose de 5 mg donépézil par jour (en prise unique). La posologie de 5 mg/jour sera maintenue pendant au moins 1 mois, durée nécessaire à l'atteinte de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de chlorhydrate de donépézil et à l'évaluation des réponses cliniques au traitement. En fonction des résultats cliniques observés après 1 mois de traitement à la dose de 5 mg/jour, la dose de donépézil pourra être augmentée à 10 mg/jour (en une prise par jour). La dose quotidienne maximale recommandée est de 10 mg. Des doses supérieures à 10 mg/jour n'ont pas fait l'objet d'études cliniques.

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du

PI_Text041278 1	- Updated:	Page 2 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic sera porté en accord avec les critères en vigueur (par exemple DSM IV, CIM 10). Le traitement par le donépézil ne doit être entrepris qu'en présence d'un aidant pouvant s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient. Le traitement d'entretien peut être poursuivi tant que le patient en tire bénéfice. En conséquence, le bénéfice clinique du donépézil doit être réévalué de façon régulière. L'arrêt du traitement sera envisagé quand un effet thérapeutique n'est plus évident. La réponse individuelle au traitement n'est pas prévisible.

A l'arrêt du traitement, on observe une réduction progressive des effets bénéfiques du chlorhydrate de donépézil.

Insuffisance rénale et hépatique

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.

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, en raison d'une possible augmentation de l'exposition au donépézil (voir rubrique 5.2), l'augmentation posologique devra être adaptée en fonction de la tolérance individuelle. Il n'existe pas de données concernant les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

L'utilisation de Donepezil KRKA est déconseillée chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans.

Mode d'administration

Donepezil KRKA doit être administré par voie orale, le soir, juste avant le coucher.

En cas de troubles du sommeil, y compris des rêves anormaux, des cauchemars ou de l'insomnie (voir rubrique 4.8), la prise de Donepezil KRKA le matin peut être envisagée.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés de la pipéridine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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, déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudiée.

Anesthésie

Donepezil KRKA, en tant qu'inhibiteur de la cholinestérase, est susceptible d'amplifier la relaxation musculaire de type succinylcholine au cours de l'anesthésie.

Affections cardio-vasculaires

Comme tous les inhibiteurs de la cholinestérase, Donepezil KRKA peut avoir des effets vagotoniques sur le rythme cardiaque (par ex. une bradycardie). Un tel risque peut être particulièrement important chez les patients présentant un syndrome de dysfonctionnement sinusal ou d'autres troubles de la conduction cardiaque supra-ventriculaire comme un bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire.

Certains rapports mentionnent des cas de syncope et de convulsions. A l'examen de tels patients, la

PI_Text041278 1	- Updated:	Page 3 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

possibilité d'un bloc cardiaque ou de pauses sinusales longues doit être envisagée.

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsade de pointes ont été rapportés après la mise sur le marché (voir rubriques 4.5 et 4.8). La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents familiaux ou préexistants d'allongement de l'intervalle QTc, chez les patients traités par des médicaments modifiant l'intervalle QTc, ou chez les patients présentant une pathologie cardiaque préexistante pertinente (par exemple, insuffisance cardiaque non compensée, infarctus récent du myocarde, bradyarythmies) ou des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie). Une surveillance clinique (ECG) peut être nécessaire.

Troubles gastro-intestinaux

Les patients présentant un risque particulier d'ulcère, comme 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 attentive des symptômes. Les études cliniques conduites avec le donépézil n'ont cependant pas montré d'augmentation de l'incidence des ulcères ou des saignements gastro-intestinaux comparativement au placebo.

Troubles génito-urinaires

Donepezil KRKA, en tant que parasymphomimétique, peut provoquer une obstruction du débit vésical.

Troubles neurologiques

Convulsions: Il est admis que les cholinomimétiques peuvent provoquer des convulsions généralisées. Toutefois, une activité convulsive peut aussi être due à la maladie d'Alzheimer.

Les cholinomimétiques peuvent exacerber ou induire des symptômes extrapyramidaux.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Le SMN, un syndrome potentiellement mortel caractérisé par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une dysautonomie, une altération de la conscience et une élévation du taux sérique de créatine phosphokinase a été rapporté que très rarement en association avec le donépézil, en particulier chez les patients recevant également des antipsychotiques en concomitance.. Peuvent s'ajouter des signes comme une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une fièvre inexplicable sans autres signes de SMN, le traitement doit être arrêté.

Affections pulmonaires

En raison de leurs effets cholinomimétiques, les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrits avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'asthme ou de maladie pulmonaire obstructive.

L'administration concomitante de Donepezil KRKA et d'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, d'agonistes ou d'antagonistes du système cholinergique doit être évitée.

Insuffisance hépatique sévère

Il n'y a aucune donnée disponible en ce qui concerne les patients avec une 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-AIREN de démence vasculaire (DVa) probable ou possible. Les critères NINDS-AIREN sont conçus pour identifier les patients dont la démence semble être uniquement liée à des causes

PI_Text041278 1	- Updated:	Page 4 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

vasculaires et exclure les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer. Dans la première étude, le taux de mortalité était de 2/198 (1,0 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, 5/206 (2,4 %) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg et 7/199 (3,5 %) sous placebo. Dans la deuxième étude, les taux de mortalité étaient de 4/208 (1,9 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, 3/215 (1,4 %) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg et 1/193 (0,5 %) sous placebo. Dans la troisième étude, les taux de mortalité étaient de 11/648 (1,7 %) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg et 0/326 (0 %) sous placebo. Le taux de mortalité dans les trois études DVa réunies était plus élevé dans le groupe donépézil (1,7 %) que dans le groupe placebo (1,1 %); cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative. Il apparaît que la majorité des décès chez les patients recevant soit le chlorhydrate de donépézil soit le placebo résultaient de causes vasculaires diverses, ce qui était prévisible dans cette population âgée souffrant de pathologies vasculaires sous-jacentes. Une analyse de tous les événements vasculaires graves ayant ou non entraîné un décès n'a pas montré de différence de taux de survenue entre le groupe chlorhydrate de donépézil et le groupe placebo.

Dans des études regroupées sur la maladie d'Alzheimer (n = 4146), regroupées avec d'autres études sur la démence, y compris les démences vasculaires (n total = 6888), le taux de mortalité dans les groupes placebo était plus élevé que dans les groupes chlorhydrate de donépézil.

Donepezil KRKA contient du lactose.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le chlorhydrate de 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'humain. La métabolisation du chlorhydrate de donépézil n'est pas modifiée par l'administration concomitante de cimétidine ou de digoxine. Les études *in vitro* ont montré que le cytochrome P450 (principalement l'isoenzyme 3A4 et dans une moindre mesure le 2D6) est impliqué dans la métabolisation du donépézil. Des études d'interaction *in vitro* montrent que le kétoconazole et la quinidine, des inhibiteurs respectifs du CYP3A4 et du 2D6 comme la fluoxétine, inhibent la métabolisation du donépézil. C'est pourquoi ces inhibiteurs et d'autres inhibiteurs du CYP3A4 comme l'itraconazole et l'érythromycine, et les inhibiteurs de du CYP2D6 comme la fluoxétine, pourraient inhiber la métabolisation du donépézil. Dans une étude sur des volontaires sains, le kétoconazole augmentait d'environ 30 % la concentration moyenne en donépézil. Les inducteurs enzymatiques (comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine et l'alcool) peuvent diminuer les concentrations de donépézil. Comme la magnitude de l'effet inhibiteur ou inducteur est inconnue, ces associations médicamenteuses sont à utiliser avec précaution. Le chlorhydrate de donépézil peut interférer avec des médicaments anticholinergiques. Il existe également une possibilité d'activité synergique avec des traitements concomitants comportant des médicaments comme la succinylcholine, d'autres médicaments bloquants neuromusculaires ou d'agonistes cholinergiques ou de bêta-bloquants agissant sur la conduction cardiaque.

Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsade de pointes ont été rapportés pour le donépézil. La prudence est recommandée lorsque le donépézil est utilisé en association avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et une surveillance clinique (ECG) peut être nécessaire. Exemples :

- Antiarythmiques de classe IA (par exemple, la quinidine)
- Antiarythmiques de classe III (par exemple, l'amiodarone, le sotalol)
- Certains antidépresseurs (par exemple, le citalopram, l'escitalopram, l'amitriptyline)
- D'autres antipsychotiques (par exemple, les dérivés de la phénothiazine, le sertindole, le pimozide, la ziprasidone)

PI_Text041278 1	- Updated:	Page 5 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- Certains antibiotiques (par exemple, la clarithromycine, l'érythromycine, la lévofloxacine, la moxifloxacine)

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On ne dispose pas de données adéquates sur l'administration du donépézil chez la femme enceinte.

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène mais ont montré une toxicité péri et post-natale (voir rubrique 5.3, Données de sécurité préclinique). Le risque potentiel pour l'humain est inconnu.

Le donépézil 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. On ignore si le chlorhydrate de donépézil est excrété dans le lait maternel humain et aucune étude n'a été effectuée sur des femmes allaitantes. En conséquence, les femmes qui reçoivent du donépézil ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Dans les études sur les animaux, aucun effet sur la fertilité n'a été observé (voir la section 5.3). Cependant, il n'existe pas de données adéquates concernant les effets sur la fertilité chez l'humain.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le donépézil a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La démence peut affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En outre, le donépézil peut induire une fatigue, des vertiges et des crampes musculaires, principalement au début du traitement ou lors d'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 donépézil doit être régulièrement évaluée par le médecin traitant.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont la diarrhée, les crampes musculaires, la fatigue, les nausées, les vomissements et l'insomnie.

Les effets indésirables qui ont été rapportés plus que dans un cas isolé sont classés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquences, définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Rhume banal				
Troubles du métabolisme et de la		Anorexie				

PI_Text041278 1	- Updated:	Page 6 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

nutrition						
Affections psychiatriques		Hallucinations** Agitation* Comportement agressif** Rêves anormaux et cauchemars**				Augmentation de la libido, hypersexualité
Affections du système nerveux		Syncopes* Vertiges Insomnie	Convulsions*	Symptômes extrapyramidaux	Syndrome malin des neuroleptiques	Pleurothotonus (syndrome de la tour de Pise)
Affections cardiaques			Bradycardie	Bloc sino-auriculaire Bloc auriculo-ventriculaire		tachycardie ventriculaire polymorphe incluant torsade de pointes ; allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme
Affections gastro-intestinales	Diarrhées Nausées	Vomissements Troubles abdominaux	Hémorragies gastro-intestinales Ulcères gastriques et duodénaux, Hypersécrétion salivaire			
Affections hépatobiliaires				Dysfonction hépatique notamment hépatite***		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash Prurit				
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Crampes musculaires			Rhabdomyolyse****	
Affections du rein et des		Incontinence urinaire				

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

voies urinaires						
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Céphalée	Fatigue Douleur				
Investigations			Légère augmentation de la concentration sérique de créatine kinase musculaire			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Accident, y compris chutes				

- * Lors de l'examen des patients présentant une syncope ou des convulsions, il faut envisager la possibilité d'un bloc cardiaque ou de longues pauses sinusales (voir rubrique 4.4).
- ** Les cas d'hallucinations, de rêves anormaux, de cauchemars, d'agitation et de comportement agressif ont été résolus par une réduction de la dose ou par l'arrêt du traitement.
- *** En cas de dysfonction hépatique d'étiologie inconnue, l'arrêt du donépézil doit être envisagé.
- **** La rhabdomyolyse a été rapportée indépendamment du syndrome malin des neuroleptiques en association temporelle étroite avec le début du traitement par donépézil ou l'augmentation de la posologie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9. Surdosage

Symptômes

La dose létale médiane estimée de chlorhydrate de donépézil après une administration orale unique à des souris et des rats est de respectivement 45 mg/kg et de 32 mg/kg, c.-à-d. environ 225 et 160 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (10 mg/jour). On a observé chez les animaux des signes de stimulation cholinergique liés à la dose: diminution des mouvements spontanés, position couchée sur le ventre, démarche titubante, larmoiements, convulsions cloniques, respiration déprimée, salivation, myosis, fasciculation et température diminuée à la surface du corps.

PI_Text041278 1	- Updated:	Page 8 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Un surdosage par des inhibiteurs de la cholinestérase peut provoquer une crise cholinergique caractérisée par: nausées sévères, vomissements, salivation, sudation, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsions. Une faiblesse musculaire croissante est possible et peut entraîner la mort si des muscles respiratoires sont atteints.

Traitement

Comme dans tous les cas de surdosage, un traitement symptomatique général doit être instauré. Les anticholinergiques tertiaires (p. ex. l'atropine) peuvent être utilisés comme antidote pour un surdosage de Donepezil KRKA. Il est recommandé d'administrer du sulfate d'atropine par la voie intraveineuse en titrant jusqu'à effet, avec une dose initiale de 1,0 à 2,0 mg IV, suivie de doses ultérieures en fonction de la réponse clinique. Des réponses atypiques de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque ont été signalées avec d'autres cholinomimétiques lors de co-administration d'anticholinergiques quaternaires comme le glycopyrrolate. On ignore si le chlorhydrate de donépézil et/ou de ses métabolites peuvent être éliminés par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicaments de la démence, inhibiteurs des cholinestérases, code ATC: N06DA02.

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase, la cholinestérase prédominante dans le cerveau, responsable pour la dégradation d'acétylcholine. Le chlorhydrate de donépézil présente, *in vitro*, une activité inhibitrice sur l'acétylcholinestérase 1000 fois plus puissante que la butyrylcholinestérase, une enzyme présente principalement en dehors du système nerveux central.

Efficacité et sécurité cliniques

Démence d'Alzheimer

Chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer qui ont été inclus dans les études cliniques, l'administration d'une dose quotidienne unique de 5 mg ou 10 mg de Donepezil KRKA entraînait une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase à l'équilibre, mesurée dans les membranes des hématies de respectivement de 63,6 % et de 77,3 %. On a montré que l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) dans les globules rouges par le chlorhydrate de donépézil est corrélée au changement du score ADAS-Cog, une échelle sensible qui examine certains paramètres de la cognition. L'effet potentiel du chlorhydrate de donépézil sur la progression de la neuropathologie sous-jacente n'a pas été étudié. En conséquence, le donépézil ne peut pas être considéré comme ayant un effet sur la progression de la maladie.

L'efficacité du traitement par donépézil a été étudiée dans 4 essais cliniques contrôlés contre placebo, 2 essais d'une durée de 6 mois et 2 essais d'une durée de 1 an.

Dans l'essai clinique de 6 mois, l'analyse était réalisée à la fin du traitement par le donépézil, en combinant trois critères d'efficacité: ADAS-Cog (mesure de la performance cognitive); Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (CIBIC+, mesure de la fonction globale); Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (CDR, mesure des capacités du patient liées à la vie en société, aux activités domestiques, à ses loisirs et son hygiène personnelle).

PI_Text041278 1	- Updated:	Page 9 of 12
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les patients qui répondaient aux critères ci-dessous étaient considérés comme répondeurs au traitement:

Réponse: amélioration d'au moins 4 points du score ADAS-Cog
absence de détérioration sur l'échelle CIBIC+
absence de détérioration sur la sous-échelle d'activités de la vie quotidienne de la CDR.

	Pourcentage de répondeurs	
	Population en "intention de traiter" n = 365	Population évaluable n = 352
Groupe placebo	10 %	10 %
Groupe donépézil 5 mg	18 %*	18 %*
Groupe donépézil 10 mg	21 %*	22 %**

* p < 0,05

** p < 0,01

Le donépézil entraînait une augmentation dose-dépendante et statistiquement significative du pourcentage des patients considérés comme répondeurs au traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les pics des taux plasmatiques sont atteints environ 3 à 4 heures après l'administration orale. Les concentrations plasmatiques et l'aire sous la courbe augmentent proportionnellement à la dose. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 70 heures; l'administration de doses quotidiennes uniques répétées permet donc d'approcher progressivement l'état d'équilibre. Un état d'équilibre approximatif est atteint dans les 3 semaines qui suivent le début du traitement. Une fois à leur état d'équilibre, les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de donépézil et l'activité pharmacodynamique qui en résulte ne varient que très peu au cours de la journée.

Les aliments n'affectent pas l'absorption du chlorhydrate de donépézil.

Distribution

La fraction de chlorhydrate de donépézil liée aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 95 %. La liaison aux protéines plasmatiques du métabolite actif, 6-O-déméthyl-donépézil, n'est pas connue. La distribution tissulaire du chlorhydrate de donépézil n'a pas encore été totalement étudiée. Cependant, dans une étude de bilan menée sur des volontaires sains de sexe masculin, 240 heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg de chlorhydrate de donépézil marqué au ¹⁴C, environ 28 % du médicament radiomarqué n'était pas récupéré. Ceci suggère que le chlorhydrate de donépézil et/ou ses métabolites peuvent persister dans l'organisme pendant plus de 10 jours.

Biotransformation/Élimination

Le chlorhydrate de donépézil est à la fois excrété sous forme inchangée dans l'urine et métabolisé par la voie du cytochrome P450 en de nombreux métabolites qui n'ont pas tous été identifiés. Après l'administration d'une dose unique de 5 mg de chlorhydrate de donépézil marqué au ¹⁴C, la radioactivité plasmatique (exprimée en pourcentage de la dose administrée) était présente essentiellement sous forme de chlorhydrate de donépézil non modifié (30 %), de 6-O-déméthyl-donépézil (11 %; le seul métabolite présentant une activité similaire à celle du chlorhydrate de donépézil), de donépézil-cis-N-oxyde (9 %), de 5-O-déméthyl-donépézil (7 %) et du conjugué

PI_Text041278 1	- Updated:	Page 10 of 12
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

glucuronide de 5-O-déméthyl-donépézil (3 %). Environ 57 % de la radioactivité totale administrée était récupérée dans l'urine (17 % sous forme de donépézil inchangé) et 14,5 % dans les fèces, ce qui suggère que les principales voies d'élimination sont la biotransformation et l'excrétion urinaire. Rien n'indique que le chlorhydrate de donépézil et/ou l'un de ses métabolites subissent un cycle entérohépatique.

Les concentrations plasmatiques de donépézil diminuent avec une demi-vie d'environ 70 heures.

Autres populations spéciales

Le sexe, l'origine ethnique ou les antécédents de tabagisme n'ont pas d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de donépézil. La pharmacocinétique du donépézil n'a pas été étudiée de manière formelle chez des personnes âgées en bonne santé ou chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire. Cependant, les taux plasmatiques moyens observés chez les patients sont très proches de ceux obtenus chez les volontaires jeunes et sains.

Insuffisance hépatique

Les patients avec une insuffisance hépatique légère à modérée présentaient une augmentation des concentrations plasmatiques à l'équilibre, en moyenne de 48 % pour l'aire sous la courbe et en moyenne de 39 % pour la C_{max} (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les nombreuses études effectuées sur l'animal ont démontré que le donépézil provoque peu d'effets autres que les effets pharmacologiques attendus, compatibles avec son activité de stimulation cholinergique (voir rubrique 4.9). Le donépézil n'est pas mutagène dans les tests sur bactérie et sur cellule de mammifère. Quelques effets clastogènes ont été observés *in vitro* à des concentrations très fortement toxiques pour la cellule elle-même et plus de 3000 fois supérieures à la concentration plasmatique à l'état d'équilibre. Le donépézil n'a pas montré d'effet clastogène ou d'autres effets génotoxiques dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Les études de carcinogénèse à long terme n'ont pas révélé de potentiel carcinogène chez le rat ou la souris.

Le chlorhydrate de donépézil n'a pas d'effet sur la fertilité chez le rat et ne présente pas d'effet tératogène chez le rat et le lapin, mais il a un léger effet sur le nombre de mort-nés et le taux de survie des nouveau-nés lorsqu'il est administré à des rates gestantes à une dose 50 fois supérieure à la posologie chez l'humain (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau:

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Amidon de maïs
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Dioxyde de titane (E171)
Hypromellose 5cP

PI_Text041278 1	- Updated:	Page 11 of 12
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Donepezil
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Macrogol 400

Oxyde de fer jaune (E172) – *uniquement dans les comprimés à 10 mg*

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (OPA/alu/PVC///alu): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 et 100 comprimés pelliculés, dans une boîte.

Pilulier en polyéthylène (HDPE) avec fermeture à vis en polypropylène (PP) inviolable: 250 comprimés pelliculés, dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovénie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Donepezil KRKA 5 mg comprimés pelliculés: BE416236 -BE 579111
Donepezil KRKA 10 mg comprimés pelliculés: BE416245 - BE 579120

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 23/06/2011
Date de dernier renouvellement: 02/06/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 12/2022

PI_Text041278 1	- Updated:	Page 12 of 12
--------------------	------------	---------------