1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Donepezil Teva 5 mg comprimés pelliculés
Donepezil Teva 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de chlorhydrate de donépézil (sous forme monohydratée).
Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de donépézil (sous forme monohydratée).

Excipient(s) à effet notoire:
Chaque comprimé pelliculé de 5 mg contient 57 mg de lactose (sous forme monohydratée).
Chaque comprimé pelliculé de 10 mg contient 114 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Donepezil Teva 5 mg comprimés pelliculés se présente sous la forme de comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, portant les inscriptions « DN 5» sur une face.
Donepezil Teva 10 mg comprimés pelliculés se présente sous la forme de comprimés pelliculés jaunes, ronds, biconvexes, portant les inscriptions « DN 10 » sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Donepezil Teva comprimés pelliculés est indiqué pour le traitement symptomatique de la démence d'Alzheimer légère à modérément sévère.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes/Personnes âgées :
Instaurer le traitement au moyen d'une dose de 5 mg/jour (administration uni-quotidienne). Maintenir la posologie de 5 mg/jour pendant au moins un mois, afin de permettre l'évaluation des premières réponses cliniques au traitement et l'atteinte des concentrations de chlorhydrate de donépézil à l'état d'équilibre. Après une évaluation clinique du traitement par une dose de 5 mg/jour après un mois, la dose de chlorhydrate de donépézil peut être augmentée à 10 mg/jour (administration uni-quotidienne). La dose quotidienne maximale recommandée est de 10 mg. L'administration de doses supérieures à 10 mg/jour n'a pas été étudiée au cours des études cliniques.

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la démence d'Alzheimer. Établir le diagnostic sur base des directives approuvées (p. ex. DSM IV, ICD 10). N'instaurer la thérapie par chlorhydrate de donépézil que si l'on dispose d'un dispensateur de soin qui contrôlera régulièrement la prise du médicament pour le patient. Le traitement d'entretien peut se poursuivre aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice thérapeutique. Il faut donc réévaluer régulièrement les bénéfices cliniques du traitement par chlorhydrate de donépézil. Envisager l'arrêt du traitement lorsqu'on

n'observe plus aucun effet thérapeutique. Il est impossible de prédire la réponse individuelle au chlorhydrate de donépézil.

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

Insuffisance rénale et hépatique :
On peut suivre le même schéma d'administration chez les patients ayant une insuffisance rénale, car cette affection n'altère pas la clairance du chlorhydrate de donépézil.

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2), vu l'exposition éventuellement accrue, augmenter progressivement la dose en fonction de la tolérance individuelle. Il n'existe aucune donnée concernant les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique :
Donepezil Teva n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Mode d'administration
Donepezil Teva doit être avalé 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 Teva le matin peut être envisagée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives, 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 chlorhydrate de donépézil n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une démence d'Alzheimer sévère, d'autres types de démence ou d'autres types d'altération de la mémoire (p. ex. déclin cognitif lié à l'âge).

Anesthésie
En tant qu'inhibiteur de la cholinestérase, le chlorhydrate de donépézil est susceptible d'accentuer la relaxation musculaire de type succinylcholine pendant l'anesthésie.

Affections cardiovasculaires
En raison de leur action pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent exercer des effets vagotoniques sur la fréquence cardiaque (p. ex. bradycardie). La possibilité d'une telle action peut s'avérer particulièrement importante chez les patients ayant un « syndrome du sinus malade » ou d'autres affections de la conduction cardiaque supraventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire.

Des cas de syncope et de convulsions ont été rapportés. Au cours de l'examen de tels patients, envisager la possibilité de bloc cardiaque ou de longues pauses sinusales.

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.

Affections gastro-intestinales
Surveiller les patients ayant un risque accru de développer des ulcères (p. ex. ceux ayant des antécédents de maladie ulcéreuse ou ceux recevant simultanément des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)), afin de détecter les éventuels symptômes. Néanmoins, les études cliniques réalisées avec le chlorhydrate de donépézil n'ont révélé aucune augmentation de l'incidence de la maladie ulcéreuse peptique ou des hémorragies gastro-intestinales, par rapport au placebo.

Affections génito-urinaires
Même si cela n'a pas été observé au cours des études cliniques réalisées avec le chlorhydrate de donépézil, les cholinomimétiques peuvent induire une obstruction du débit vésical.

Affections neurologiques
Convulsions : on croit que les cholinomimétiques présentent un certain potentiel à induire des convulsions généralisées. Cependant, l'activité épileptique peut également constituer une manifestation de la maladie d'Alzheimer.

Les cholinomimétiques peuvent exacerber ou induire des symptômes extrapyramidaux.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)
La manifestation d'un SNM, réaction pouvant engager le pronostic vital caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, des troubles de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été rapportée à une fréquence très rare en association avec la prise de donépézil, en particulier chez des patients traités en concomitance par des antipsychotiques. Les autres signes du SNM peuvent inclure : myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes et symptômes évocateurs d'un SNM, ou présente une fièvre élevée inexpliquée sans manifestations cliniques supplémentaires d'un SNM, le traitement doit être interrompu

Affections pulmonaires
En raison de leurs effets cholinomimétiques, les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrits avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou de pneumopathie obstructive.

Éviter l'administration concomitante de chlorhydrate de donépézil avec d'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, ainsi qu'avec des agonistes ou des antagonistes du système cholinergique.

Insuffisance hépatique sévère
Il n'existe aucune donnée concernant les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Mortalité au cours des études cliniques traitant de la démence vasculaire
Trois études cliniques d'une durée de 6 mois ont été réalisées chez des individus répondant aux critères NINDS-AIREN de démence vasculaire probable ou possible (DVa). Les critères NINDS-AIREN sont conçus de manière à identifier les patients dont la démence semble uniquement due à des causes vasculaires et à exclure les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Au cours de la première étude, les taux de mortalité étaient de 2/198 (1,0 %) avec une dose de 5 mg de chlorhydrate de donépézil, de 5/206 (2,4 %) avec une dose de 10 mg de chlorhydrate de donépézil et de 7/199 (3,5 %) avec le placebo. Au cours de la seconde étude, les taux de mortalité étaient de 4/208 (1,9 %) avec une dose de 5 mg de chlorhydrate de donépézil, de 3/215 (1,4 %) avec une dose de 10 mg de chlorhydrate de donépézil et de 1/193 (0,5 %) avec le placebo. Au cours de la troisième étude, les taux de mortalité étaient de 11/648 (1,7%) avec une dose de 5 mg de chlorhydrate de donépézil et de 0/326 (0 %) avec le placebo. Le taux de mortalité pour les trois études DVa combinées était numériquement plus élevé dans le groupe chlorhydrate de donépézil (1,7 %) que dans le groupe placebo (1,1 %). Néanmoins, cette différence n'était pas statistiquement significative. La majorité des décès survenus chez les patients prenant le chlorhydrate de donépézil ou le placebo semblent résulter de diverses causes vasculaires auxquelles on peut s'attendre au sein de cette population âgée atteinte d'une

maladie vasculaire sous-jacente. Une analyse de tous les incidents vasculaires sévères fatals et non fatals n'a révélé aucune différence de fréquence de survenue entre le groupe chlorhydrate de donépézil et le groupe placebo.

Au cours d'études regroupées traitant de la maladie d'Alzheimer (n= 4146) et lorsqu'on regroupait ces études traitant de la maladie d'Alzheimer avec d'autres études traitant d'autres démences, incluant les études relatives à la démence vasculaire (total n = 6 888), le taux de mortalité observé dans les groupes placebo dépassait numériquement celui des groupes chlorhydrate de donépézil.

Excipient(s)

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.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Chez l'être humain, 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. L'administration concomitante de digoxine ou de cimétidine n'exerce aucun effet sur le métabolisme du chlorhydrate de donépézil.

Des études *in vitro* ont révélé que les isoenzymes 3A4 du cytochrome P450 et les isoenzymes 2D6 dans une moindre mesure sont impliquées dans le métabolisme du chlorhydrate de donépézil. Des études d'interaction réalisées *in vitro* révèlent que le kétoconazole et la quinidine, des inhibiteurs respectifs du CYP3A4 et 2D6, inhibent le métabolisme du chlorhydrate de donépézil. Ces substances, d'autres inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'itraconazole et l'érythromycine et les inhibiteurs du CYP2D6 tels que la fluoxétine, pourraient donc inhiber le métabolisme du chlorhydrate de donépézil. Au cours d'une étude réalisée chez des volontaires sains, l'administration de kétoconazole augmentait d'environ 30 % les concentrations moyennes de chlorhydrate de donépézil.

Les inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine et l'alcool peuvent réduire les taux de chlorhydrate de donépézil. Vu qu'on ignore l'importance d'un effet inhibiteur ou inducteur, ces associations doivent s'utiliser avec prudence.

Le chlorhydrate de donépézil peut interférer avec les médicaments ayant une activité anticholinergique. Il existe également une possibilité d'activité synergique en cas de traitement concomitant par des médicaments tels que la succinylcholine, d'autres bloquants neuromusculaires, des agonistes cholinergiques ou des agents bêtabloquants ayant des effets 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)
Certains antibiotiques (par exemple, la clarithromycine, l'érythromycine, la lévofloxacine, la moxifloxacine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de chlorhydrate de donépézil chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet tératogène mais ont révélé une toxicité péri- et postnatale (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Le chlorhydrate de donépézil ne doit pas être utilisé à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement
Chez le rat, le chlorhydrate de donépézil est excrété dans le lait maternel. On ne sait pas si le chlorhydrate de donépézil est excrété dans le lait maternel humain et aucune étude n'a été réalisée chez des femmes allaitantes. Les femmes traitées par chlorhydrate de donépézil ne doivent donc pas allaiter.

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

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

La démence peut causer une altération de l'aptitude à conduire des véhicules ou compromettre l'aptitude à utiliser des machines. De plus, le chlorhydrate de donépézil peut induire une fatigue, des étourdissements et des crampes musculaires, principalement au début du traitement ou en cas d'augmentation de la dose. Le médecin traitant doit évaluer régulièrement si les patients traités par chlorhydrate de donépézil sont toujours aptes à conduire des véhicules ou à utiliser des machines complexes.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont une diarrhée, des crampes musculaires, une fatigue, des nausées, des vomissements et une insomnie.

Les réactions indésirables rapportées comme étant plus qu'un cas isolé sont mentionnées dans la liste ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), 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 nutrition		Anorexie				
Affections psychiatriques		Hallucinations** Agitation** Comportement agressif** Rêves anormaux et Cauchemars**				augmentation de la libido, hypersexualité

Affections du système nerveux		Syncope* Étourdissements 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	Diarrhée Nausées	Vomissements Troubles abdominaux	Hémorragie gastro-intestinale Ulcères gastriques et duodénaux Hypersécrétion salivaire			
Affections hépatobiliaires				Dysfonction hépatique incluant une hépatite***		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit				
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Crampes musculaires			Rhabdomyolyse****	
Affections du rein et des voies urinaires		Incontinence urinaire				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Céphalées	Fatigue Douleur				
Investigations			Augmentation modérée des concentrations sériques de créatine kinase musculaire			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Accidents, y compris chutes				

* Au cours de l'examen des patients présentant une syncope ou des convulsions, envisager la possibilité d'un bloc cardiaque ou de longues pauses sinusales (voir rubrique 4.4).
** Les cas d'hallucinations, rêves anormaux et cauchemars, d'agitation et de comportement agressif se sont résolus avec une réduction de la dose ou une interruption du traitement.
*** En cas de dysfonction hépatique inexpliquée, envisager l'interruption du traitement par chlorhydrate de donépézil.
**** Le Rhabdomyolyse a été rapporté d'apparaître indépendamment du Syndrome Malin des Neuroleptiques et en association temporelle étroite avec l'initiation du traitement ou l'augmentation de la dose de donépézil.

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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Chez la souris et le rat, après l'administration d'une dose orale unique, la dose létale médiane estimée de chlorhydrate de donépézil est de respectivement 45 et 32 mg/kg, soit environ 225 et 160 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain (10 mg par jour). Chez l'animal, des signes de stimulation cholinergique liés à la dose ont été observés : réduction des mouvements spontanés, décubitus ventral, démarche titubante, larmoiement, convulsions cloniques, dépression respiratoire, salivation, myosis, fasciculation et abaissement de la température à la surface du corps.

Un surdosage par inhibiteurs de la cholinestérase peut donner lieu à la survenue de crises cholinergiques, se caractérisant par des nausées sévères, des vomissements, une salivation, des sueurs, une bradycardie, une hypotension, une dépression respiratoire, un collapsus et des convulsions. Une faiblesse musculaire croissante est également possible et peut mener au décès si les muscles respiratoires sont atteints.

Comme dans tout cas de surdosage, appliquer les mesures générales de soutien. En cas de surdosage par donépézil, on peut utiliser des anticholinergiques tertiaires tels que l'atropine comme antidote. Il est recommandé d'administrer par voie intraveineuse une dose de sulfate d'atropine, à ajuster pour obtenir un effet : une dose initiale de 1,0 à 2,0 mg par voie intraveineuse, avec des doses ultérieures déterminées sur base de la réponse clinique. Des réponses atypiques au niveau de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ont été rapportées avec d'autres cholinomimétiques, lorsqu'on les administrait simultanément avec des anticholinergiques quaternaires tels que le glycopyrrolate. On ignore s'il est possible d'éliminer le chlorhydrate de donépézil et/ou ses métabolites par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments luttant contre la démence, anticholinestérases.
Code ATC : N06DA02.

Mécanisme d'action
Le chlorhydrate de donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase, la principale cholinestérase du cerveau. *In vitro*, l'inhibition de cette enzyme par le chlorhydrate de donépézil est plus de 1 000 fois plus puissante que l'inhibition de la butyrylcholinestérase, une enzyme principalement présente en dehors du système nerveux central.

Démence d'Alzheimer
Chez les patients atteints d'une démence d'Alzheimer participant à des études cliniques, l'administration de doses quotidiennes uniques de 5 ou 10 mg de chlorhydrate de donépézil a induit une inhibition à l'état d'équilibre de l'activité de l'acétylcholinestérase (mesurée dans les membranes des érythrocytes), de respectivement 63,6 % et 77,3 % (mesures effectuées après l'administration de la dose). On a observé que l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) par le chlorhydrate de donépézil dans les globules rouges était en corrélation avec les modifications de l'échelle ADAS-cog, une échelle sensitive évaluant certains aspects choisis des fonctions cognitives. Le potentiel du chlorhydrate de donépézil à altérer l'évolution de la

neuropathologie sous-jacente n'a pas été étudié. On ne peut donc pas considérer que le donépézil exerce un quelconque effet sur l'évolution de la maladie.

L'efficacité du traitement de la démence de type Alzheimer par le chlorhydrate de donépézil a été évaluée au cours de quatre études contrôlées par placebo, de 2 études d'une durée de 6 mois et de 2 études d'une durée d'un an.

Au cours de l'étude clinique de 6 mois, on a réalisé une analyse concernant le traitement par chlorhydrate de donépézil, en utilisant une association de trois critères d'efficacité : l'échelle ADAS-cog (une mesure des performances cognitives), l'échelle CIBIC (*Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input,* une mesure de la fonction globale) et la Sous-Echelle des Activités de la Vie Quotidienne de l'Echelle Clinique d'Evaluation de la Démence (une mesure des aptitudes à la vie communautaire, à la vie à domicile, aux loisirs et aux soins personnels).

Les patients remplissant les critères mentionnés ci-dessous étaient considérés comme répondant au traitement.

Réponse = Amélioration de l'échelle ADAS-Cog d'au moins 4 points
Pas de détérioration de l'échelle CIBIC +
Pas de détérioration de la Sous-Echelle des Activités de la Vie Quotidienne de l'Echelle Clinique d'Evaluation de la Démence

	% Réponse	
	Population en Intention de Traiter n = 365	Population Evaluable 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 chlorhydrate de donépézil a induit une augmentation statistiquement significative et dépendante de la dose du pourcentage de patients ayant été considérés comme répondant au traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 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 multiples induit donc une approche progressive de l'état d'équilibre. L'état d'équilibre approximatif est atteint dans les 3 semaines suivant le début de la thérapie. Dès l'atteinte de l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de donépézil et l'activité pharmacodynamique associée présentent une faible variabilité au cours de la journée.

La prise de nourriture n'a exercé aucun effet sur l'absorption du chlorhydrate de donépézil.

Distribution
Le taux de liaison du chlorhydrate de donépézil aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 95 %. On ignore le taux de liaison du métabolite actif 6-O-déméthyldonépézil aux protéines plasmatiques. La distribution du chlorhydrate de donépézil n'a pas encore été totalement étudiée dans divers tissus corporels. Néanmoins, au cours d'une étude d'équilibre de masse réalisée chez des volontaires sains de sexe masculin, 240 heures

après l'administration d'une dose unique de 5 mg de chlorhydrate de donépézil marqué au ^{14}C, on ne retrouvait pas environ 28 % de la substance marquée. Cela suggère que le chlorhydrate de donépézil et/ ou ses métabolites peuvent persister dans l'organisme pendant plus de 10 jours.

Biotransformation/Elimination
Le chlorhydrate de donépézil s'élimine tant sous forme inchangée par voie urinaire que sous forme métabolisée par le système du cytochrome P450 en de nombreux métabolites n'ayant pas été tous identifiés. Après l'administration d'une dose unique de 5 mg de chlorhydrate de donépézil marqué au ^{14}C, la radioactivité plasmatique (exprimée en pourcentage de la dose administrée) était essentiellement présente sous la forme de chlorhydrate de donépézil inchangé (30 %), de 6-O-déméthyldonépézil (11 % - le seul métabolite présentant une activité similaire à celle du chlorhydrate de donépézil), de donépézil-cis-N-oxyde (9 %), de 5-O-déméthyldonépézil (7 %) et du dérivé glucuroconjugué du 5-O-déméthyldonépézil (3 %). Environ 57 % de la radioactivité totale administrée se retrouvait dans l'urine (17 % sous la forme de donépézil inchangé) et 14,5 % se retrouvaient dans les selles, ce qui suggère que les principales voies d'élimination consistent en une biotransformation et en une excrétion urinaire. Il n'existe aucun élément suggérant l'existence d'une recirculation entéro-hépatique du chlorhydrate de donépézil et/ou de l'un de ses métabolites.

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

Le sexe, la race et les antécédents tabagiques n'ont aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de donépézil. La pharmacocinétique du chlorhydrate de donépézil n'a pas été formellement étudiée chez les sujets âgés sains, ni chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence vasculaire. Néanmoins, les taux plasmatiques moyens observés chez les patients sont très proches de ceux des volontaires sains jeunes.

Les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée présentaient une augmentation des concentrations de chlorhydrate de donépézil à l'état d'équilibre ; l'ASC moyenne augmentait de 48 % et la C_{max} moyenne de 39 % (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études importantes réalisées chez l'animal ont démontré que ce composé n'induit que peu d'autres d'effets en dehors des effets pharmacologiques escomptés, en accord avec son action en tant que stimulant cholinergique (voir rubrique 4.9). Au cours des études de mutation réalisées sur des cellules de bactéries et de mammifères, le chlorhydrate de donépézil n'est pas mutagène. A des concentrations manifestement toxiques pour les cellules et plus de 3 000 fois supérieures aux concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, certains effets clastogènes ont été observés en milieu *in vitro*. Aucun effet clastogène ni aucun autre effet génotoxique n'a été observé dans le modèle *in vivo* du micronoyau de souris. Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris, aucun signe de potentiel oncogène n'a été observé.

Chez le rat, le chlorhydrate de donépézil n'exerçait aucun effet sur la fertilité et n'était pas tératogène chez le rat ni chez le lapin, mais exerçait un léger effet sur la mortinatalité et sur la survie précoce des jeunes lorsqu'on administrait à des rates gravides des doses 50 fois supérieures à la dose humaine (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Amidon de maïs
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique, type A
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
Donepezil Teva 5 mg comprimés pelliculés
Opadry II OY-L-28900 blanc, constitué de :
Lactose monohydraté
Hypromellose 15 cp
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000

Donepezil Teva 10 mg comprimés pelliculés
Opadry II 31F32561 jaune, constitué de :
Lactose monohydraté
Hypromellose 15 cp
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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 en OPA 25 µm /Al 45 µm /PVC 60 µm//Al
Conditionnements : 7, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 120 comprimés
Emballage calendrier : 7, 28, 56, 84 ou 98 comprimés

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

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

5 mg: BE415572
10 mg: BE415581

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

Date de première autorisation : 12/03/2012.
Date de dernier renouvellement : 12/09/2013.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du RCP: 01/2026.
Date d'approbation du RCP : 01/2026.