RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Donepezil Sandoz 5 mg comprimés orodispersibles
Donepezil Sandoz 10 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 5 mg de chlorhydrate de donépézil.
Chaque comprimé orodispersible contient 10 mg de chlorhydrate de donépézil.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé orodispersible contient 8,4 mg d'aspartame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible

Comprimés orodispersibles de 5 mg :
comprimé orodispersible blanc, rond et plat, portant l'inscription « 5 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.
Comprimés orodispersibles de 10 mg :
comprimé orodispersible jaune moucheté, rond et plat, portant l'inscription « 10 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Donepezil Sandoz est indiqué dans le traitement symptomatique de la démence d'Alzheimer légère à modérément sévère.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes/Sujets âgés :
Le traitement doit être instauré à la dose de 5 mg par jour (en prise unique). La dose de 5 mg/jour sera maintenue pendant au moins un mois afin de permettre l'évaluation des premières réponses cliniques au traitement et d'atteindre des concentrations de chlorhydrate de donépézil à l'état d'équilibre. Après une évaluation clinique d'un mois de traitement à une dose de 5 mg/jour, la dose peut être augmentée à 10 mg/jour (administration quotidienne unique). 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. Le diagnostic sera établi sur la base de critères approuvés (par ex. DSM IV, ICD 10). Il ne faut instaurer la thérapie par donépézil que lorsqu'un dispensateur de soin

est en mesure de contrôler que le patient prend régulièrement le médicament. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice thérapeutique. Il faut donc réévaluer régulièrement les bénéfices cliniques du traitement par donépézil. L'arrêt du traitement sera envisagé lorsqu'on n'observe plus aucun effet thérapeutique. Il est impossible de prédire la réponse individuelle au donépézil.

A l'arrêt du traitement, il a été observé une réduction progressive des effets bénéfiques du donépézil.

Insuffisance rénale et insuffisance hépatique :
Un schéma posologique similaire peut être suivi par les patients qui présentent une insuffisance rénale, car cette affection n'altère pas la clairance du chlorhydrate de donépézil.

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 au produit. Il n'existe pas de données chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

Enfants et adolescents :
L'utilisation du Donepezil Sandoz chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Mode d'administration :
Le comprimé orodispersible doit être pris par voie orale, le soir, juste avant le coucher. Il faut le poser sur la langue et le laisser se désintégrer avant de l'avaler, avec ou sans eau, selon la préférence du patient.
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 Sandoz le matin peut être envisagée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active le chlorhydrate de donépézil, 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 à un 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 :
En tant qu'inhibiteur de cholinestérase, le donépézil est susceptible d'accentuer la relaxation musculaire de type succinylcholine pendant l'anesthésie.

Affections cardiovasculaires :
En raison de leur activité pharmacologique, les inhibiteurs de cholinestérase peuvent avoir des effets vagotoniques sur le rythme cardiaque (par exemple, bradycardie). Le risque de cet effet peut être particulièrement important pour les patients présentant une maladie du sinus ou d'autres anomalies de la conduction supra-ventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou atrio-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.

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 :
Les patients présentant un risque particulier de développer un ulcère, 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.

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

Affections neurologiques :
Convulsions : 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 extra-pyramidaux.

Syndrome Malin des Neuroleptiques (SMN) : un SMN, affection potentiellement létale caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité autonome, une altération de la conscience et des taux sériques élevés de créatine phosphokinase, a été rapporté dans de très rares cas en association avec le donépézil, en particulier chez des patients sous antipsychotiques concomitants. Les signes additionnels peuvent comporter une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes et des symptômes indicatifs de SMN ou s'il se présente avec une fièvre élevée inexpliquée sans manifestations cliniques additionnelles de SMN, le traitement doit être arrêté.

Affections pulmonaires :
Du fait de leur activité cholinomimétique, les inhibiteurs de cholinestérase 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-AIREN de démence vasculaire (DVa) probable ou possible. Les critères NINDS-AIREN 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 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 chlorhydrate de 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 préexistantes. Une analyse de tous les événements vasculaires graves ayant ou non entraîné un décès n'a pas montré de différence sur leur taux de survenue entre le groupe chlorhydrate de donépézil et le groupe placebo.

Dans des études menées avec le chlorhydrate de donépézil dans la maladie d'Alzheimer d'une part (n= 4 146) et dans l'ensemble des démences, y compris les démences vasculaires d'autre part (n total = 6 888), le taux de mortalité dans les groupes placebo était plus élevé que dans les groupes chlorhydrate de donépézil.

Donepezil Sandoz comprimés orodispersibles contient de l'aspartame et du sodium
Ce médicament contient 8,4 mg d'aspartame par comprimé orodispersible. L'aspartame contient une source de phénylalanine. Peut être nocif pour les patients souffrant de phénylcétonurie.
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé orodispersible, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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)

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'homme. Le métabolisme du chlorhydrate de 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 (isoenzymes 3A4 et, dans une moindre mesure 2D6) est impliqué dans le métabolisme du donépézil. Les études d'interactions médicamenteuses *in vitro* ont montré que le kétoconazole et la quinidine, inhibiteurs du CYP3A4 et 2D6 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 kétoconazole. 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 chlorhydrate de donépézil peut modifier l'activité d'autres traitements anticholinergiques. Il peut également se produire une activité cholinergique synergétique 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 bêta-bloquants ayant une action sur la conduction cardiaque.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité :
Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez l'animal (voir rubrique 5.3), cependant il n'existe pas de données adéquates concernant des effets sur la fertilité chez l'humain.

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 mis en évidence une toxicité pré- et post-natale (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain est inconnu.
Le donépézil ne peut 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 chlorhydrate de 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 peuvent pas allaiter.

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

Le donépézil a une influence mineure ou modérée sur la capacité à la conduite automobile et à utiliser des machines.
La démence peut altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou compromettre l'aptitude 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. Le médecin traitant doit évaluer régulièrement si les patients traités par 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 diarrhées, crampes musculaires, fatigue, nausées, vomissements, maux de tête et insomnie.

Les effets indésirables qui ont été rapportés plus d'une fois sont classés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquences comme définies ci-après.

Les fréquences sont définies comme suit :
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 système 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		Syncope*	Crise	Symptômes	Syndrome	Pleurothotonus

système nerveux		Etourdissements Insomnie	convulsive*	extra-pyramidaux	malin des neuro-leptiques	(syndrome de la tour de Pise)
Affections cardiaques			Bradycardie	Bloc sino-auriculaire Bloc atrio-ventriculaire		tachycardie ventriculaire polymorphe incluant torsade de pointes ; allongement de l'intervalle QT à l'électrocardio-gramme
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausée	Vomissements Troubles abdominaux	Hémorragies gastro-intestinales Ulcère gastrique et duodénal Hypersécrétion salivaire			
Affections hépatobiliaires				Dysfonction hépatique incluant hépatites***		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash Prurit				
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Crampes musculaires			Rhabdo-myolyse****	
Affections du rein et des voies urinaires		Incontinence urinaire				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Céphalée	Fatigue Douleurs				
Investigations			Légère augmentation des concentrations sériques en créatine kinase musculaire			
Lésions et intoxications		Accidents, y compris chutes				

* Lors de l'examen des patients ayant présenté syncope ou convulsion, la possibilité de bloc cardiaque ou de pause sinusale prolongée doit être envisagée (voir rubrique 4.4).
Les rapports faisant état d'hallucinations, de rêves anormaux et de cauchemars, d'agitation et de comportement agressif se sont résolus en réduisant la dose ou en arrêtant le traitement.
*** En cas d'hépatite d'étiologie inconnue, l'arrêt de donépézil doit être envisagé.

**** Il a été établi qu'une rhabdomyolyse se produit indépendamment du syndrome malin des neuroleptiques, et en étroite association temporelle avec le début du traitement par donépézil ou une augmentation de la dose.

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

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).

Symptômes :
Des signes dose-dépendants de stimulation cholinergique ont été observés chez l'animal dont une réduction de la motricité spontanée, un décubitus ventral, une démarche chancelante, un larmoiement, des convulsions cloniques, une dépression respiratoire, une salivation, un myosis, des fasciculations et une baisse de la température corporelle.
Le surdosage par les inhibiteurs de 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.

Traitement :
Comme dans tout cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique. Des anticholinergiques tertiaires tels l'atropine peuvent être utilisés comme antidote lors d'un surdosage par le donépézil. L'administration intraveineuse de sulfate d'atropine, titrée jusqu'à ce qu'un effet soit obtenu, est recommandée à la dose initiale de 1,0 à 2,0 mg IV, avec des doses suivantes à adapter 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. On ignore s'il est possible d'éliminer le chlorhydrate de donépézil et/ou ses métabolites par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments anti-démence, inhibiteurs de la cholinestérase
Code ATC : N06DA02

Le chlorhydrate de donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase, cholinestérase prédominante dans le 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 surtout présente en dehors du système nerveux central.

Chez les patients atteints d'une démence d'Alzheimer qui ont été inclus dans les études cliniques, l'administration d'une dose unique quotidienne de 5 ou 10 mg de chlorhydrate de donépézil a produit une inhibition à l'état d'équilibre de l'activité de l'acétylcholinestérase (mesurée dans les membranes

des érythrocytes), respectivement de 63,6 % et de 77,3 % (mesures effectuées après l'administration de la dose). Il a été montré que l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) dans les globules rouges par le chlorhydrate de donépézil est corrélée au changement sur l'ADAS-Cog échelle sensible de mesure de certains paramètres de la cognition. La possibilité que le chlorhydrate de donépézil modifie le cours de l'affection neuropathologique sous-jacente n'a pas été étudiée. On ne peut donc pas considérer que le chlorhydrate de donépézil exerce un quelconque effet sur l'évolution de la maladie.
L'efficacité du traitement de la démence d'Alzheimer par le 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, une analyse du traitement par donépézil a été réalisée 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).
On a estimé que les patients qui répondaient aux critères mentionnés ci-dessous répondaient au traitement.

Réponse =

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

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

*p < 0,05
**p < 0,01
Le 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 valeurs 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 multiples doses quotidiennes uniques 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. Une fois l'état d'équilibre atteint, 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 les différents tissus corporels. Néanmoins, lors 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, 28 % environ de la substance marquée n'était pas retrouvée. 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 par voie urinaire tant sous une forme inchangée que sous une forme métabolisée par le système 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 ^{14}C, la radioactivité plasmatique (exprimée en pourcentage de la dose administrée) était essentiellement présente sous 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 sont retrouvés dans l'urine (17 % sous forme de donépézil inchangé) et 14,5 % dans les selles, ce qui suggère que les principales voies d'élimination sont la biotransformation et l'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 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 donépézil n'a pas été formellement étudiée chez les sujets âgés sains ou 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 enregistrés chez les jeunes volontaires en bonne santé.
Les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée présentaient une augmentation des concentrations 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 révélé que ce composé n'induit que peu d'effets autres que l'effet pharmacologique souhaité, en accord avec l'action du médicament en tant que stimulant cholinergique (voir rubrique 4.9). Lors des études de mutation réalisées sur des cellules de bactéries et de mammifères, le donépézil n'a pas montré d'action mutagène. A des concentrations manifestement toxiques pour les cellules et plus de 3 000 fois supérieures aux concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, on a observé certains effets clastogènes en milieu *in vitro*. On n'a observé aucun effet clastogène ni aucun autre effet génotoxique dans le modèle *in vivo* du micronoyau de souris. Les études de carcinogénicité réalisées à long terme n'ont mis en évidence aucun potentiel oncogène chez le rat et la souris.
Chez le rat, le chlorhydrate de donépézil n'exerçait aucun effet sur la fécondité et n'était pas tératogène ni chez le rat ni chez le lapin, mais il exerçait un léger effet sur la mortinatalité et sur la survie précoce des jeunes lorsqu'on administrait des doses 50 fois supérieures à la dose humaine à des rates gravides (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés orodispersibles de 5 mg :
Aspartame (E 951)
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium
Mannitol (E 421)
Cellulose microcristalline

Arôme de menthe
Silice colloïdale anhydre
Sulfate de zinc monohydraté

Comprimés orodispersibles de 10 mg :
Aspartame (E 951)
Croscarmellose sodique
Oxyde de fer jaune (E 172)
Stéarate de magnésium
Mannitol (E 421)
Cellulose microcristalline
Arôme de menthe
Silice colloïdale anhydre
Sulfate de zinc monohydraté

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Durée de conservation après la première ouverture :
Flacon : 6 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés orodispersibles sont conditionnés en plaquettes en PVC/Aclar/Aluminium et insérés dans une boîte en carton, ou ils sont conditionnés en flacon en PEHD avec un bouchon à vis en PP.

Présentations :
Plaquette : 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 120 comprimés orodispersibles
Flacon : 100 comprimés orodispersibles

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Donepezil Sandoz 5 mg comprimés orodispersibles (plaquette) : BE393416

Donepezil Sandoz 10 mg comprimés orodispersibles (flacon) : BE393443
Donepezil Sandoz 5 mg comprimés orodispersibles (flacon) : BE393425
Donepezil Sandoz 10 mg comprimés orodispersibles (plaquette) : BE393434

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

Date de première autorisation : 31 mai 2011
Date de dernier renouvellement : 16 octobre 2015

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 06/2026
Date d'approbation du texte : 06/2026