RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Donepezil EG 5 mg comprimés pelliculés
Donepezil EG 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de Donepezil EG 5 mg contient 5 mg de chlorhydrate de donépézil, équivalent à 4,56 mg de donépézil.

Excipient à effet connu:
Chaque comprimé pelliculé de Donepezil EG 5 mg contient 88,10 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé de Donepezil EG 10 mg contient 10 mg de chlorhydrate de donépézil, équivalent à 9,12 mg de donépézil.

Excipient à effet connu:
Chaque comprimé pelliculé de Donepezil EG 10 mg contient 176,20 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Donepezil EG 5 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés blancs, ronds, biconvexes.
Diamètre: 7,1 mm

Donepezil EG 10 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés jaunes, ronds, biconvexes.
Diamètre: 9,1 mm

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Donepezil EG est indiqué dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la démence de type Alzheimer.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes/Personnes âgées:
Le traitement débute avec une posologie de 5 mg/jour (en dose quotidienne unique). La posologie de 5 mg/jour doit être maintenue pendant un mois au moins de manière à permettre une évaluation des premières réponses cliniques au traitement et à atteindre des concentrations de chlorhydrate de donépézil à l'état

d'équilibre. Après l'évaluation clinique du traitement au bout d'un mois à la posologie de 5 mg/jour, la dose de chlorhydrate de donépézil peut être augmentée à 10 mg/jour (en dose quotidienne unique). La posologie 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 sera instauré et contrôlé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic sera établi en fonction de critères reconnus (p. ex. DSM IV, ICD 10). Le traitement par chlorhydrate de donépézil ne sera instauré que si un aide-soignant est disponible et vérifie régulièrement la bonne administration du médicament au patient. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'il existe un bénéfice thérapeutique pour le patient. Dès lors, le bénéfice clinique du chlorhydrate de donépézil sera évalué de manière régulière. L'arrêt du traitement sera envisagé quand la présence d'un effet thérapeutique ne sera plus mise en évidence. La réponse individuelle au chlorhydrate de donépézil n'est pas prévisible.
A l'arrêt du traitement, on a observé une atténuation progressive des effets bénéfiques de Donepezil EG.

Insuffisance rénale et hépatique:
La même posologie peut être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale, cette affection étant sans effet sur la clairance du chlorhydrate de donépézil.

En raison d'une possibilité d'exposition plus élevée chez les patients avec une insuffisance hépatique faible à modérée (voir rubrique 5.2), une augmentation progressive de la dose devra se faire en fonction de la tolérance individuelle. Il n'y a aucune donnée disponible en ce qui concerne les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique:
Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescents âgés de moins de 18 ans.

Mode d'administration
Donepezil EG 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 EG 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 chlorhydrate de donépézil chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sévère, ou chez des patients atteints d'autres types de démence ou de troubles de la mémoire (p. ex. le déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudiée.

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

Affections cardiovasculaires
En raison de leur action pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent avoir des effets vagotoniques sur la fréquence cardiaque (p. ex. une bradycardie). Un tel risque peut être particulièrement important chez les patients présentant un syndrome de dysfonctionnement sinusal ou d'autres affections de la conduction cardiaque supraventriculaire telles que le bloc sino-auriculaire ou auriculoventriculaire.

Certains rapports mentionnent des cas de syncope et de crise épileptique. À l'examen de tels patients, la possibilité d'un bloc cardiaque ou de longues pauses sinusales doit être prise en compte.

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 accru de développer des ulcères, p. ex. ceux qui présentent des antécédents d'ulcères ou qui reçoivent simultanément des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), doivent faire l'objet d'une surveillance médicale afin de détecter tout symptôme. Toutefois, les études cliniques relatives au chlorhydrate de donépézil n'ont pas mis en évidence une augmentation de l'incidence des ulcères peptiques ou des hémorragies gastro-intestinales par rapport au placebo.

Affections génito-urinaires
Bien que ce phénomène n'ait pas été observé dans les études cliniques avec le chlorhydrate de donépézil, les cholinomimétiques peuvent provoquer une diminution du débit vésical.

Affections neurologiques
Epilepsie: Il est admis que les cholinomimétiques peuvent provoquer des convulsions généralisées. Toutefois, une activité épileptique 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, une affection pouvant engager le pronostic vital, caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et une élévation des taux sériques de créatine phosphokinase, a été très rarement rapportée en association avec le donépézil, en particulier chez les patients simultanément traités par des antipsychotiques. Les signes additionnels peuvent inclure: myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes et symptômes évocateurs d'un SMN, ou présente une fièvre élevée inexpliquée sans manifestations cliniques supplémentaires d'un 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 une affection pulmonaire obstructive.
L'administration concomitante de Donepezil EG et d'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, des agonistes ou des antagonistes du système cholinergique doit être évitée.

Insuffisance hépatique sévère
Il n'y a aucune donnée disponible en ce qui concerne les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Mortalité dans les essais cliniques réalisés dans la démence vasculaire
Trois essais cliniques de 6 mois ont été menés chez des sujets qui répondaient aux critères NINDS-AIREN de démence vasculaire probable ou possible (VaD). Les critères NINDS-AIREN permettent d'identifier les patients dont la démence semble uniquement être due à des causes vasculaires et d'exclure les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Dans la première étude, les taux de mortalité étaient de 2/198 (1,0%) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, de 5/206 (2,4%) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg et de 7/199 (3,5%)

sous placebo. Dans la seconde étude, les taux de mortalité étaient de 4/208 (1,9%) sous chlorhydrate de donépézil 5 mg, de 3/215 (1,4%) sous chlorhydrate de donépézil 10 mg et de 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 de 0/326 (0%) sous placebo. Le taux de mortalité pour les trois études VaD combinées dans le groupe chlorhydrate de donépézil (1,7%) était numériquement plus élevé que celui dans le groupe placebo (1,1%); toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative. La majorité des décès chez les patients sous chlorhydrate de donépézil ou sous placebo semblaient résulter de causes diverses de type vasculaire, qui peuvent apparaître dans cette population âgée atteinte de maladie vasculaire sous-jacente. Une analyse de tous les événements vasculaires graves non fatals et fatals n'a pas montré de différence dans le taux de survenue dans le groupe chlorhydrate de donépézil par rapport au groupe placebo.

Dans les études cumulées en matière de la maladie d'Alzheimer (n=4146), et lors du cumul de ces études relatives à la maladie d'Alzheimer avec d'autres études menées sur la démence, incluant les études sur la démence vasculaire (total n=6888), le taux de mortalité dans les groupes placebo était numériquement supérieur à celui observé dans les groupes chlorhydrate de donépézil.

Excipients:
Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez 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).

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

Le chlorhydrate de donépézil et/ou l'un quelconque de ses métabolites n'inhibent pas le métabolisme de la théophylline, de la warfarine, de la cimétidine ou de la digoxine chez les humains. Le métabolisme du chlorhydrate de donépézil n'est pas affecté par l'administration concomitante de digoxine ou de cimétidine. Des études *in vitro* ont démontré que les iso-enzymes 3A4, et dans une moindre mesure 2D6, du cytochrome P450 sont impliqués dans le métabolisme du chlorhydrate de donépézil. Des études relatives aux interactions médicamenteuses réalisées *in vitro* montrent que le kétoconazole et la quinidine, des inhibiteurs respectifs du CYP3A4 et 2D6, inhibent le métabolisme du chlorhydrate de donépézil. Dès lors, ces composés et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, tels qu'itraconazole et érythromycine, ainsi que les inhibiteurs du CYP2D6, tels que la fluoxétine, pourraient inhiber le métabolisme du chlorhydrate de donépézil. Dans une étude chez des volontaires sains, le kétoconazole a augmenté la concentration moyenne du chlorhydrate de donépézil d'environ 30%. Les inducteurs enzymatiques, tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine et l'alcool peuvent réduire les taux de chlorhydrate de donépézil. Comme l'importance de l'effet inhibiteur ou inducteur est inconnue, de telles associations doivent être envisagées avec prudence. Le chlorhydrate de donépézil peut interférer avec les médicaments ayant une activité anticholinergique. Il existe également un risque d'activité synergique en cas de traitement simultané avec des médicaments tels que succinylcholine, d'autres inhibiteurs neuromusculaires ou 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 adéquates concernant l'utilisation de chlorhydrate de donépézil chez la femme enceinte.

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

Le chlorhydrate de donépézil ne peut pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement
Le chlorhydrate de donépézil est excrété dans le lait du rat. Chez l'homme, l'excrétion du chlorhydrate de donépézil dans le lait maternel n'est pas connue. Aucune étude n'a été réalisée chez des femmes allaitantes. Dès lors, les femmes utilisant le chlorhydrate de donépézil doivent s'abstenir d'allaiter.

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

Donepezil EG n'a qu'une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La démence peut altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. De plus, le chlorhydrate de donépézil peut provoquer de la fatigue, des sensations vertigineuses et des crampes musculaires principalement au début du traitement ou lorsque les doses sont augmentées. L'aptitude des patients traités par chlorhydrate de donépézil à continuer la conduite d'un véhicule ou à utiliser des machines complexes doit être évaluée de manière régulière par le médecin traitant.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont diarrhée, crampes musculaires, fatigue, nausées, vomissements et insomnie. Les effets indésirables rapportés dans plus d'un cas isolé sont repris dans le tableau suivant, par classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences sont définies comme telles: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000, < 1/100), rare (≥ 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		Refroidissement.				
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie.				
Affections psychiatriques		Hallucinations **, Agitation **, Comportement agressif **, Rêves				augmentation de la libido, hypersexualité

		anormaux et cauchemars **.				
Affections du système nerveux		Syncope *, Etourdissements, Insomnie.	Crise épileptique *.	Symptômes extrapyramidaux.	Syndrome Malin des Neuroleptiques.	Pleurothotonus (syndrome de la tour de Pise)
Affections cardiaques			Bradycardie.	Bloc sino-auriculaire, Bloc auriculoventriculaire.		Tachycardie ventriculaire polymorphe incluant torsade de pointes, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausées.	Vomissements, Gêne abdominale.	Hémorragie gastro-intestinale, Ulcères gastriques et duodénaux, Hypersécrétion salivaire.			
Affections hépatobiliaires				Troubles hépatiques dont hépatites ***.		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash cutané, 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	Céphalée.	Fatigue, Douleur.				

Investigations			Augmentation mineure des concentrations plasmatiques musculaires de créatine kinase.			
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Accident y compris chutes.				

*Lors de l'examen de patients présentant une syncope ou une crise épileptique, il faut tenir compte de 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 diminution de la dose ou par l'arrêt du traitement.
***En cas d'apparition de troubles hépatiques inexpliqués, il faut envisager l'interruption du traitement par Donepezil EG.
****Une rhabdomyolyse s'est produite indépendamment du syndrome malin des neuroleptiques et en association étroite et temporaire avec une initiation ou une 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:
Belgique: 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
Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes
La dose létale médiane estimée de chlorhydrate de donépézil après une administration orale unique chez des souris et des rats est de 45 mg/kg et de 32 mg/kg respectivement, 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 difficile, salivation, myosis, fasciculation et température diminuée à la surface du corps.

Le surdosage avec des inhibiteurs de la cholinestérase peut provoquer une crise cholinergique caractérisée par des effets tels que nausées sévères, vomissements, salivation, transpiration, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, collapsus et convulsions. De la faiblesse musculaire croissante est possible et peut entraîner la mort si des muscles respiratoires sont atteints.

Management

Comme dans tous les cas de surdosage, des mesures de soutien générales doivent être instaurées. Les anticholinergiques tertiaires tels que l'atropine peuvent être utilisés comme antidote à un surdosage à Donepezil EG. Il est recommandé d'administrer du sulfate d'atropine par voie intraveineuse; la dose optimale sera recherchée par ajustements. La dose initiale sera de 1,0 à 2,0 mg IV; les doses suivantes dépendront de la réponse clinique. Des réponses atypiques au niveau de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque ont été signalées avec d'autres cholinomimétiques en cas d'administration simultanée avec des anticholinergiques quaternaires tels que le glycopyrrolate. L'élimination du chlorhydrate de donépézil et/ou de ses métabolites par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration) n'est pas connue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: psychoanaleptiques, médicaments anti-démence, code ATC: N06DA02.

Mécanisme d'action
Le chlorhydrate de donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase qui est la cholinestérase prédominante dans le cerveau. Le chlorhydrate de donépézil est, *in vitro*, un inhibiteur de cette enzyme plus de 1000 fois plus puissant que de la butyrylcholinestérase; cette dernière étant surtout une enzyme présente à l'extérieur du système nerveux central.

Démence de type Alzheimer
Chez les patients atteints de démence de type Alzheimer participant à des études cliniques, l'administration de doses quotidiennes uniques de 5 mg ou 10 mg de chlorhydrate de donépézil a entraîné, à l'état d'équilibre, une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase (mesurée au niveau des membranes des érythrocytes) de 63,6% et 77,3% respectivement (mesure après administration). Il a été démontré que l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE) par le chlorhydrate de donépézil dans les globules rouges était en corrélation avec les changements dans l'échelle ADAS-cog, une échelle sensible d'évaluation de certains aspects des fonctions cognitives. La possibilité du chlorhydrate de donépézil de modifier le cours de la neuropathologie sous-jacente n'a pas été étudiée. Le chlorhydrate de donépézil ne peut donc pas être considéré comme un modificateur de l'évolution de la maladie.

L'efficacité du traitement de démence de type Alzheimer par chlorhydrate de donépézil a été étudiée dans quatre études contrôlées versus placebo, 2 études d'une durée de 6 mois et 2 études d'une durée d'un an. Dans les études cliniques d'une durée de 6 mois, à la fin du traitement par chlorhydrate de donépézil, les résultats ont été analysés sur la base de trois critères combinés d'efficacité: l'échelle ADAS-cog (une échelle d'évaluation des fonctions cognitives), l'échelle CIBIC (impression du clinicien sur la base d'entrevues évaluant le changement en collaboration avec l'entourage) équivalant à une mesure de fonction globale, et la sous-échelle de l'"Activité de la vie quotidienne" dans l'échelle clinique de mesure de la démence (CDRS, Clinical Dementia Rating Scale) équivalant à une évaluation des aptitudes dans la vie en communauté, la vie à domicile, les passe-temps et les soins personnels.

Les patients ayant répondu au traitement sont ceux répondant aux critères suivants:
Réaction = Amélioration de 4 points au moins sur l'échelle ADAS-cog
Pas de détérioration sur l'échelle CIBIC
Pas de détérioration sur la sous-échelle de l'"Activité de la vie quotidienne"

	% de réponses	
	Population globale traitée n = 365	Population évaluée 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 chlorhydrate de donépézil a démontré une augmentation statistiquement significative et dose- dépendante du pourcentage des patients ayant répondu au traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Les valeurs maximales des taux plasmatiques 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 permet donc de s'approcher de l'état d'équilibre de manière graduelle. Un état d'équilibre approximatif est atteint dans les 3 semaines suivant le début du traitement. Une fois arrivées à leur état d'équilibre, les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de donépézil et l'activité pharmacodynamique qui en résulte ne varient que peu au cours de la journée.
La nourriture est sans influence sur l'absorption du chlorhydrate de donépézil.

Distribution
La fraction de chlorhydrate de donépézil liée aux protéines plasmatiques humaines est environ de 95%. La liaison aux protéines plasmatiques du métabolite actif, 6-O-déméthyldonépézil, n'est pas connue. La distribution tissulaire du chlorhydrate de donépézil n'a pas encore été totalement étudiée. Cependant, dans une étude collective 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 C^{14}, environ 28% de la substance marquée n'étaient pas retrouvée. Ceci 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 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 C^{14}, 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-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 glucuroconjugué de 5-O-déméthyldonépézil (3%). Environ 57% de la radioactivité totale administrée étaient retrouvés 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 soient replacés dans la circulation entéro-hépatique.

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

Le sexe, la race ou l'anamnèse tabagique n'ont pas d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de donépézil. La pharmacocinétique du chlorhydrate de donépézil n'a pas été formellement étudiée 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 étaient très proches de ceux obtenus chez les volontaires jeunes et sains.

Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique faible à modérée ont présenté une augmentation des concentrations plasmatiques du chlorhydrate de donépézil à l'équilibre de 48% pour l'aire sous la courbe moyenne et de 39% pour la C_{max} moyenne (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études importantes chez l'animal de laboratoire ont démontré que cette substance ne provoque que peu d'effets autres que l'effet pharmacologique désiré, en accord avec l'action du médicament en tant que stimulant cholinergique (voir rubrique 4.9). Le chlorhydrate de donépézil ne s'est pas avéré mutagène dans les essais de mutation sur les cellules bactériennes et mammifères. On a observé *in vitro* certains effets clastogènes à des concentrations manifestement toxiques pour la cellule et plus de 3000 fois supérieures aux concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre. Aucun effet clastogène ou autre toxicité génétique n'a été observé dans le modèle du micronoyau de souris *in vivo*. Des études de carcinogénicité à long terme chez le rat et la souris n'ont mis en évidence aucun potentiel oncogène.

Le chlorhydrate de donépézil était sans effet sur la fertilité chez les rats; il n'était tératogène ni chez les rats ni chez les lapins. En cas d'administration chez des rates gravides à des doses 50 fois supérieures à celle recommandée chez l'homme, il avait néanmoins un effet léger sur la mortinatalité et la survie des ratons dans la période suivant immédiatement la délivrance (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:
Lactose
Amidon (de maïs) prégélatinisé
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
Talc
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Pelliculage:
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Talc
Dioxyde de titane (E171)

Excipient additionnel dans Donepezil EG 10 mg: oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/Aluminium

Donepezil EG 5 mg:
Présentations de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 126, 154, 182, 196 comprimés pelliculés

Donepezil EG 10 mg:
Présentations de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 126, 154, 182, 196 comprimés pelliculés

5 mg
HDPE-flacon (50 ml) avec fermeture en polypropylène et gel de silice intégré, contenant 250 comprimés pelliculés, pour la distribution de doses en pharmacie uniquement.

10 mg
HDPE-flacon (100 ml) avec fermeture en polypropylène et gel de silice intégré, contenant 250 comprimés pelliculés, pour la distribution de doses en pharmacie uniquement.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Donepezil EG 5 mg comprimés pelliculés: BE362153 - BE664528
Donepezil EG 10 mg comprimés pelliculés: BE362162 - BE664529

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

Date de première autorisation: 04/02/2010
Date du dernier renouvellement: 11/11/2014

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

Date d'approbation du texte: 05/2025
Date de mise à jour du texte: 01/2025