RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Donepezil Sandoz 5 mg comprimés pelliculés
Donepezil Sandoz 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 mg : chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de donépézil (sous forme de chlorhydrate de donépézil).
10 mg : chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de donépézil (sous forme de chlorhydrate de donépézil).

5 mg : Excipients à effet notoire :
19 mg de lactose/comprimé pelliculé.
0,2 mg de lécithine de soja/comprimé pelliculé.

10 mg : Excipients à effet notoire :
38 mg de lactose/comprimé pelliculé.
0,4 mg de lécithine de soja/comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

5 mg : comprimé pelliculé blanc et rond (diamètre : 7 mm).
10 mg : comprimé pelliculé jaune et rond (diamètre : 9 mm) et présentant une barre de cassure. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le donépézil est indiqué pour le traitement symptomatique de la démence d'Alzheimer légère à modérément sévère.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

Adultes/Patients âgés :
Le traitement sera instauré au moyen d'une dose de 5 mg/jour (administration quotidienne unique). La posologie 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, on observe une réduction progressive des effets bénéfiques du donépézil.

Insuffisance rénale et 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 (voir rubrique 5.2), la dose sera augmentée progressivement selon la tolérance individuelle, en raison du risque d'exposition accrue. Il n'existe aucune donnée concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Enfants et adolescents :
Le donépézil ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent en dessous de 18 ans.

Mode d'administration :
Le comprimé pelliculé doit être pris 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 Sandoz le matin peut être envisagée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés de la pipéridine, au soja, aux arachides 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 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 (par ex. le déclin cognitif lié à l'âge).

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 action pharmacologique, les inhibiteurs de cholinestérase peuvent exercer des effets vagotoniques sur la fréquence cardiaque (par 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 atrio-ventriculaire.
On a rapporté des cas de syncope et de crises convulsives. Lors de l'examen de tels patients, il faut envisager la possibilité d'un 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 :
Il convient de surveiller les patients ayant un risque accru de développer des ulcères (par ex. ceux ayant des antécédents de maladie ulcéreuse ou ceux recevant simultanément des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)) afin de détecter les éventuels symptômes. Néanmoins, les études cliniques réalisées avec le donépézil n'ont révélé, par rapport au placebo, aucune augmentation de l'incidence de la maladie ulcéreuse peptique ou des hémorragies gastro-intestinales.

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

Affections neurologiques :
Crises convulsives : on pense que les cholinomimétiques sont susceptibles d'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) : 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 :
En raison de leurs effets cholinomimétiques, les inhibiteurs de cholinestérase seront prescrits avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou de pneumopathie obstructive.

Il convient d'éviter l'administration concomitante de donépézil avec d'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, 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 lors 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 dans la fréquence de leur apparition entre le groupe chlorhydrate de donépézil et le groupe placebo.

Au cours d'études regroupées traitant de la maladie d'Alzheimer (n = 4 146) et lorsque ces études sur la maladie d'Alzheimer ont été regroupées 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.

Lactose et glucose :
Les comprimés pelliculés de Donepezil Sandoz contiennent du lactose et de l'amidon de maïs (source de glucose). 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

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)

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, dans une moindre mesure, les isoenzymes 2D6 sont impliquées dans le métabolisme du 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 donépézil. Ces inhibiteurs et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, tels que l'itraconazole et l'érythromycine, et les inhibiteurs du CYP2D6, tels que la fluoxétine, pourraient ainsi inhiber le métabolisme du donépézil. Lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains, l'administration de kétoconazole a augmenté d'environ 30 % les concentrations moyennes de donépézil. Les inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine et l'alcool peuvent réduire les concentrations de donépézil. Etant donné que l'on ignore l'importance d'un effet inhibiteur ou inducteur, ces associations médicamenteuses seront utilisées avec prudence. Le chlorhydrate de donépézil peut interférer avec les médicaments ayant une activité anti-cholinergique. Il existe également une possibilité d'activité synergique en cas de traitement concomitant par des médicaments tels que la succinylcholine, d'autres agents bloquants neuromusculaires, des agonistes cholinergiques ou des agents bêtabloquants qui agissent sur la conduction cardiaque.

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 pré- et postnatale (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Le donépézil ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.

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

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'être humain.

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

Le donépézil a 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 compromettre l'aptitude à utiliser des machines. De plus, le donépézil peut induire une fatigue, des vertiges et des crampes musculaires, principalement au début du traitement ou lors des augmentations de la dose. 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 diarrhée, crampes musculaires, fatigue, nausées, vomissements, céphalées et insomnie.

Les réactions indésirables rapportées comme représentant plus d'un cas isolé sont mentionnées dans la liste ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

On définit les fréquences de la manière suivante :
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), 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* Vertiges Insomnie	Crise épileptique*	Symptômes extra-pyramidaux	Syndrome Malin des Neuroleptiques	Pleurothotonus (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'électro-cardiogramme
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausées	Vomissements Troubles abdominaux	Hémorragie gastro-intestinale Ulcères gastriques et duodénaux Hyper-sécrétion salivaire			
Affections hépatobiliaires				Dysfonction hépatique incluant une hépatite***		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit				
Affections musculo-squelettiques, affections des tissus conjonctifs et affections osseuses		Crampes musculaires			Rhabdo-myolyse****	
Affections du rein et des voies urinaires		Incontinence urinaire				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Céphalées	Fatigue Douleur				
Investigations			Augmentation mineure des concentrations sériques de créatine kinase musculaire			
Lésions et intoxications		Accidents, y compris chutes				

* Au cours de l'examen des patients présentant une syncope ou une crise épileptique, il faut envisager la possibilité d'un bloc cardiaque ou de longues pauses sinusales (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.
*** Dans les cas de dysfonction hépatique inexpliquée, il faut envisager l'interruption du traitement par donépézil.
**** 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

Chez la souris et le rat, après 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).

Symptômes :
Chez l'animal, on a observé des signes de stimulation cholinergique liés à la dose : 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 cholinestérase peut entraîner des 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 provoquer le décès si les muscles respiratoires sont atteints.

Traitement :
Comme dans tout cas de surdosage, il convient d'appliquer des mesures générales de soutien. En cas de surdosage par donépézil, on peut utiliser comme antidote des anticholinergiques tertiaires tels que l'atropine. Il est conseillé d'administrer par voie intraveineuse une dose titrée de sulfate d'atropine : une dose initiale de 1,0 à 2,0 mg par voie intraveineuse, avec des doses ultérieures déterminées en fonction de la réponse clinique. Des réponses atypiques au niveau de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ont été signalées avec d'autres cholinomimétiques alors qu'ils étaient administrés 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments anti-démence, anti-cholinestérases.
Code ATC : N06DA02.

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 surtout présente en dehors du système nerveux central.

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 évaluant certains aspects des fonctions cognitives. Le potentiel qu'aurait le chlorhydrate de donépézil d'altérer l'évolution de la neuropathologie sous-jacente n'a pas été étudié. 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, 2 études d'une durée de 6 mois et 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 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 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. 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'exerce 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 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 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 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 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 des volontaires sains jeunes.
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 fertilité 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

Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé :
5 mg :
Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol 3350
Lécithine de soja

10 mg :
Alcool polyvinylique
Talc
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol 3350
Lécithine de soja
Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6 mois après la première ouverture du flacon en HDPE.

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

Plaquette en PVC/Aluminium
Conditionnements de 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 100 x 1 ou 120 comprimés pelliculés.

Flacon en HDPE muni d'un bouchon à vis en PP ou en HDPE
Conditionnement de 100 ou 250 comprimés pelliculés.

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 MARCHE

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Donepezil Sandoz 5 mg comprimés pelliculés (plaquette) : BE327801
Donepezil Sandoz 5 mg comprimés pelliculés (flacon) : BE327817
Donepezil Sandoz 10 mg comprimés pelliculés (plaquette) : BE327826
Donepezil Sandoz 10 mg comprimés pelliculés (flacon) : BE327835

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

Date de première autorisation : 3 novembre 2008
Date de dernier renouvellement : 12 décembre 2016

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