ANSM - Mis à jour le : 28/01/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DONEPEZIL VIATRIS 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 174,3 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, rond, avec sur une face l'inscription « DL » et « 10 » et « G » gravé sur l'autre face, d'un diamètre d'environ 9 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DONEPEZIL VIATRIS est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

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 posologie de 5 mg/jour, sera maintenue pendant au moins 1 mois, durée nécessaire à l'évaluation des premières réponses cliniques au traitement et à l'atteinte de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de chlorhydrate de donépézil. En fonction des résultats cliniques observés après 1 mois de traitement à la dose de 5 mg/jour, la dose de chlorhydrate de donépézil pourra être augmentée à 10 mg/jour (en prise unique). La posologie quotidienne maximale recommandée est de 10 mg. Les posologies supérieures à 10 mg/jour n'ont pas été étudiées dans les études cliniques.

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic sera porté en accord avec les critères en vigueur (par exemple, DSM IV, ICD 10). Le traitement par chlorhydrate de donépézil ne doit être entrepris qu'en présence d'un proche pouvant s'assurer régulièrement de la prise du médicament par le patient. Le traitement d'entretien peut être poursuivi tant que le bénéfice existe pour le patient. En conséquence, le bénéfice clinique du chlorhydrate de donépézil doit être réévalué de façon régulière. L'arrêt du traitement doit être envisagé lorsqu'il

est évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique. La réponse individuelle au traitement n'est pas prévisible.

À l'arrêt du traitement il a été observé une réduction progressive des effets bénéfiques produits par le chlorhydrate de donépézil.

Population pédiatrique

L'utilisation du chlorhydrate de donépézil n’est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale ou hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance du chlorhydrate de donépézil n'étant pas modifiée, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

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

Mode d’administration

Voie orale.

DONEPEZIL VIATRIS doit être pris par voie orale, le soir avant le coucher.

En cas de troubles du sommeil incluant rêves anormaux, cauchemars ou insomnie (voir rubrique 4.8), la prise de DONEPEZIL VIATRIS 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 du chlorhydrate de donépézil chez des patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ou souffrant d'autres types de démence ou d'autres formes de troubles de la mémoire (par exemple, déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudiée.

Anesthésie

Le chlorhydrate de donépézil, comme tout inhibiteur de la cholinestérase, peut majorer la relaxation musculaire induite par les traitements du type succinylcholine lors d'anesthésies.

Troubles cardio-vasculaires

En raison de leur activité pharmacologique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent avoir des effets vagotoniques sur le rythme cardiaque (par exemple, bradycardie). Leur incidence peut être particulièrement élevée chez les patients présentant une maladie du sinus ou d'autres anomalies de la conduction supra-ventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou auriculo-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.

Troubles gastro-intestinaux

Les patients présentant un risque particulier d'ulcère, comme ceux ayant des antécédents de maladie ulcéreuse ou recevant un traitement concomitant par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), doivent faire l'objet d'une surveillance symptomatique attentive. Cependant, les études cliniques conduites avec le chlorhydrate de donépézil n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des ulcères ou des saignements gastro-intestinaux comparativement au placebo.

Troubles génito-urinaires

Bien que non observée lors des études conduites avec le chlorhydrate de donépézil, les cholinomimétiques peuvent induire une rétention urinaire.

Troubles 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 extrapyramidaux.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN) : le SMN, un état potentiellement fatal caractérisé 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 rapporté en association avec le donépézil, en particulier chez les patients recevant un traitement par antipsychotiques de façon concomitante.

Les autres signes de SMN peuvent inclure une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient développe des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN, le traitement doit être interrompu.

Troubles broncho-pulmonaires

Du fait de leur activité cholinomimétique, les inhibiteurs de la cholinestérase doivent être prescrits avec précaution chez les malades présentant des antécédents d'asthme ou de maladie broncho-pulmonaire obstructive.

L'administration concomitante de chlorhydrate 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, les taux de mortalité étaient 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 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 combinées menées sur la maladie d'Alzheimer (n = 4 146), et lorsque ces études sur la maladie d'Alzheimer étaient combinées avec des études portant sur d'autres démences, y compris les études sur les démences vasculaires (n total = 6 888), le taux de mortalité dans les groupes placebo était plus élevé que dans les groupes chlorhydrate de donépézil.

Ce médicament contient du lactose.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Le chlorhydrate de donépézil et/ou ses métabolites n'inhibent pas le métabolisme de la théophylline, de la warfarine, de la cimétidine ou de la digoxine chez l'Homme. Le métabolisme du chlorhydrate de donépézil n'est pas modifié pas l'administration concomitante de digoxine ou de cimétidine.

Les études *in vitro* ont montré que le système du cytochrome P450 (isoenzyme 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 potentialisation de l'activité cholinergique lors de la prise

concomitante de produits tels que la succinylcholine, d'autres agents bloquant le système neuromusculaire ou d'agonistes cholinergiques ou de bêta-bloquants ayant une action 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 du chlorhydrate de 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 péri et post-natale (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme est inconnu.

Le chlorhydrate de donépézil ne doit pas être prescrit pendant la grossesse à moins d'être clairement nécessaire.

Allaitement

Le chlorhydrate de donépézil est excrété dans le lait maternel chez le rat. Le passage du chlorhydrate de donépézil dans le lait maternel humain n'est pas documenté et il n'y a pas d'étude chez la femme allaitante. En conséquence, les femmes qui reçoivent du chlorhydrate de donépézil ne doivent 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 à modérée sur la capacité à la conduite automobile et à utiliser des machines.

La démence peut être à l'origine d'une altération de l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. De plus le chlorhydrate de donépézil peut induire une fatigue, des vertiges et des crampes musculaires, notamment lors de l'instauration ou de l'augmentation posologique. L'aptitude à poursuivre la conduite automobile ou l'utilisation de machines complexes des patients traités par du chlorhydrate de donépézil doit être régulièrement évaluée par le médecin traitant.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent observés ont été : diarrhées, crampes musculaires, fatigue, nausées, vomissements et insomnie.

Les effets indésirables qui ont été rapportés plus d'une fois sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence comme définies ci-après : très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100, 1/10), peu fréquents (? 1/1 000, 1/100), rares (? 1/10 000, 1/1 000), très rares (1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système-organe	**Très fréquents**	**Fréquents**	**Peu fréquents**	**Rares**	**Très rares**	**Fréquence indéterminée**
Infections et infestations		Rhume				
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie				
Affections psychiatriques		Hallucinations** Agitation** Agressivité** Rêves anormaux et cauchemars**				Augmentation de la libido Hypersexualité
Affections du système nerveux		Syncope* Vertiges Insomnie	Convulsions*	Symptômes extrapyramidaux	Syndrome malin des neuroleptiques	Pleurothotonus (syndrome de la tour de Pis
Affections cardiaques			Bradycardie	Bloc sino-auriculaire Bloc auriculo-ventriculaire		Tachycardie ventriculaire polymorphe incluant torsade de pointes ; allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramm
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausées	Vomissements Inconfort abdominal	Hémorragies gastro-intestinales Ulcère gastrique et duodénal Hypersécrétion salivaire			
Affections hépatobiliaires				Atteinte hépatique incluant hépatites***		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash 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 Douleurs				

Investigations		Légère augmentation des concentrations sériques en créatinine kinase musculaire
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	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 cas rapportés d'hallucinations, rêves anormaux, cauchemars, d'agitation et d'agressivité ont régressé lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement.

***En cas d'hépatite d'étiologie inconnue, l'arrêt du chlorhydrate 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Le chlorhydrate de donépézil est un inhibiteur spécifique réversible de l'acétylcholinestérase.

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). Des signes dose-dépendants de stimulation cholinergique ont été observés chez l'animal dont une réduction de la motricité spontanée, une prostration, une démarche chancelante, un larmoiement, des convulsions cloniques, une dépression respiratoire, une salivation, un myosis, une fasciculation et une baisse de la température corporelle.

Le surdosage par les inhibiteurs de la 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.

Comme pour tout surdosage, des mesures générales de maintien des fonctions vitales doivent être utilisées. Des anticholinergiques tertiaires tels que l'atropine peuvent être utilisés comme antidote lors d'un surdosage par le chlorhydrate de donépézil. L'administration intraveineuse de sulfate d'atropine est recommandée à la dose initiale de 1,0 à 2,0 mg IV, à renouveler si nécessaire en adaptant la dose 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. L'élimination par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration) du chlorhydrate de donépézil et/ou de ses métabolites n'est pas documentée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments de la démence – anti-cholinesterasique, code ATC : N06DA02.

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase, cholinestérase prédominante dans le cerveau. Le chlorhydrate de donépézil présente, *in vitro*, une activité inhibitrice sur l'acétylcholinestérase 1 000 fois supérieure à celle qu'il a sur la butyrylcholinestérase, enzyme prédominante hors du système nerveux central.

Maladie d'Alzheimer

Chez les patients présentant une maladie 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 hématies) respectivement de 63,6 % et de 77,3 %, mesurées après la prise.

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. En conséquence, le chlorhydrate de donépézil ne peut être considéré comme ayant un effet sur la progression de la maladie.

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

Une analyse a été conduite au terme de 6 mois d'essai clinique de traitement par le chlorhydrate de donépézil sur une combinaison de trois critères d'efficacité : ADAS-Cog (échelle de mesure de la performance cognitive), l'impression clinique globale de changement évalué par un clinicien et l'entourage (CIBIC – échelle de mesure de la fonction globale) et la sous-échelle des activités de vie quotidienne de la Clinical Dementia Rating Scale (échelle de mesure des activités du patient liées à la vie en société, aux activités domestiques, à ses passe-temps et son hygiène personnelle).

Les patients qui ont satisfait aux critères listés ci-dessous ont été considérés comme répondeurs au traitement.

Répondeurs = Amélioration d'au moins 4 points sur l'échelle ADAS-Cog,

Pas de détérioration sur l'échelle CIBIC,

Pas de détérioration sur la sous-échelle d'activités de la vie quotidienne de la Clinical Dementia Rating Scale.

	Pourcentage de répondeurs	
	Population en « Intention de Traiter »	**Population évaluable**
	n = 365	n = 352
Placebo	10 %	10 %
Chlorhydrate de donépézil 5 mg	18 %*	18 %*

Chlorhydrate de donépézil 10 mg	21 %*	22 %**

* p 0,05

**p 0,01

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 3 à 4 heures environ après 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 et l'état d'équilibre est donc atteint graduellement par l'administration répétée de prises uniques quotidiennes. L'état d'équilibre est atteint en 3 semaines environ après l'instauration du traitement. À l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de donépézil et l'activité pharmacologique qui lui est associée présentent une faible variabilité au cours de la journée.

L'alimentation n'a pas d'influence sur l'absorption du chlorhydrate de donépézil.

Distribution

Le chlorhydrate de donépézil est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 95 %. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques du métabolite 6-O-déméthyldonépézil n'est pas connu. La distribution du chlorhydrate de donépézil dans les différents tissus de l'organisme n'est pas complètement documentée. Cependant, au cours d'une étude de bilan de masse/d'equilibre de masse chez le volontaire sain de sexe mâle, environ 28 % d'une dose unique de 5 mg de chlorhydrate de donépézil marqué au ^{14} C ne sont pas retrouvés 240 heures après administration, ce qui suggère la persistance, au-delà de 10 jours, du chlorhydrate de donépézil et/ou de ses métabolites dans l'organisme.

Biotransformation/Élimination

Le chlorhydrate de donépézil est excrété dans les urines, à la fois sous forme inchangée et sous forme de métabolites issus de l'action du cytochrome P_{450} qui n'ont pas tous été identifiés.

Après 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, a été principalement présente sous forme de chlorhydrate de donépézil inchangé (30 %), de 6-O-déméthyl-donépézil (11 %, seul métabolite présentant une activité similaire à celle du chlorhydrate de donépézil), de dérivé oxyde-N-cis-donépézil (9 %), de dérivé 5-O-déméthyl-donépézil (7 %) et de forme glucuronoconjugée du dérivé 5-O-déméthyl-donépézil (3 %).

Environ 57 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans les urines (17 % sous forme inchangée) et 14,5 % dans les fèces, ce qui suggère que la voie d'élimination principale se fonde sur la biotransformation et l'excrétion urinaire. Il n'y a pas d'arguments en faveur d'un second cycle entéro-hépatique du chlorhydrate de donépézil et/ou d'un de ses métabolites.

Le chlorhydrate de donépézil a une demi-vie plasmatique de 70 heures environ.

Le sexe, la race et le tabagisme n'ont pas d'influence clinique significative sur les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de donépézil. La pharmacocinétique du donépézil n'a pas été formellement étudiée chez le volontaire sain âgé ou chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire. Toutefois, les taux plasmatiques moyens chez ces patients concordent étroitement avec ceux observés chez le volontaire sain jeune.

Chez l'insuffisant hépatique léger à modéré, l'Aire Sous la Courbe (ASC) moyenne et la concentration maximale (C_{max}) moyenne à l'état d'équilibre peuvent être augmentées de 48 % et 39 % respectivement (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les nombreuses études effectuées chez l'animal ont démontré que ce composé provoque peu d'effets autres que les effets pharmacologiques attendus, compatibles avec son activité de stimulation cholinergique (voir rubrique 4.9). Le donépézil n'est pas mutagène sur les tests sur bactérie et sur cellule de mammifère. Des effets clastogènes ont été observés *in vitro* à des concentrations très fortement toxiques pour la cellule elle-même et plus de 3 000 fois supérieures à la concentration plasmatique à l'état d'équilibre. Le donépézil n'a pas montré d'effet clastogène ou d'autres effets génotoxiques dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Les études de carcinogenèse à long terme n'ont pas révélé de potentiel carcinogène chez le rat ou la souris.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, hyproxypropylcellulose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 28, 30, 56, 60, 84, 98 ou 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

28 ou 98 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium) contenant un semainier.

50x1 comprimé pelliculé sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).

100 ou 250 comprimés pelliculés en flacon (Polypropylène) avec bouchon polyéthylène.

100 ou 250 comprimés pelliculés en flacon (PEHD) avec bouchon polypropylène à visser.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

VIATRIS SANTE
1 RUE DE TURIN
69007 LYON

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

- 34009 389 311 6 7 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 389 312 2 8 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 389 313 9 6 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 389 323 4 8 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) contenant un semainier.
- 34009 573 778 0 9 : 56 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 573 779 7 7 : 60 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 573 780 5 9 : 84 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 573 781 1 0 : 98 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 573 782 8 8 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 573 783 4 9 : 98 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium) contenant un semainier.
- 34009 573 784 0 0 : 50 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 573 785 7 8 : 100 comprimés en flacon (PP) avec bouchon polyéthylène.
- 34009 573 786 3 9 : 250 comprimés en flacon (PP) avec bouchon polyéthylène.
- 34009 550 951 0 1 : 100 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon (PP).
- 34009 550 951 1 8 : 250 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon (PP).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement.

Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.