Résumé des Caractéristiques du Produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ARICEPT 5 mg comprimés pelliculés
ARICEPT 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de chlorhydrate de donépézil, équivalent à 4,56 mg de donépézil base.
Excipient à effet notoire: Chaque comprimé de 5 mg contient 87,17 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de donépézil, équivalent à 9,12 mg de donépézil base.
Excipient à effet notoire: Chaque comprimé de 10 mg contient 174, 33 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.
ARICEPT 5 mg comprimés pelliculés sont des comprimés blancs, ronds, biconvexes avec la mention 'ARICEPT' gravée sur une face et '5' sur l'autre.

ARICEPT 10 mg comprimés pelliculés sont des comprimés jaunes, ronds, biconvexes avec la mention 'ARICEPT' gravée sur une face et '10' sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ARICEPT comprimés pelliculés sont indiqués 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 au moins un mois, 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 d'ARICEPT 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 donépézil ne sera instauré que si une personne de l'entourage du malade est disponible et vérifie la bonne administration du médicament. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps qu'il existe un bénéfice thérapeutique pour le patient. C'est pourquoi, le bénéfice clinique 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 donépézil n'est pas prévisible.

A l'arrêt du traitement, on observe une atténuation progressive des effets bénéfiques d'ARICEPT.

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

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique et rénale
La même posologie peut être utilisée chez les patients souffrant d'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 souffrant d'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 souffrant d' une insuffisance hépatique sévère.

Mode d'administration

ARICEPT 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 d'ARICEPT le matin peut être envisagée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au 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'usage d'ARICEPT 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 (tels que le déclin cognitif lié à l'âge) n'a pas été étudié.

Anesthésie
ARICEPT, 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 supra-ventriculaire telles que le bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire.

Certains rapports mentionnent des cas de syncope et de crise épileptique. A l'examen de tels patients, la possibilité d'un bloc cardiaque ou de troubles de la conduction sinusale 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 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 n'ont pas mis en évidence une augmentation de l'incidence des ulcères gastro-duodénaux ou des hémorragies gastro-intestinales avec ARICEPT par rapport au placebo.

Affections génito-urinaires
Bien que ce phénomène n'ait pas été observé dans les études cliniques avec ARICEPT, les cholinomimétiques peuvent provoquer une obstruction de l'évacuation vésicale.

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

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

L'administration concomitante d'ARICEPT avec 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 souffrant d'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 résultait 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 de la maladie d'Alzheimer (n=4146), et lors du cumul de ces études 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 ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

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

Le chlorhydrate de donépézil et/ou l'un 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 isoenzymes 3A4, et dans une moindre mesure 2D6, du cytochrome P450 sont impliquées dans le métabolisme du donépézil. Des études d'interaction réalisées in vitro montrent que le kétoconazole et la quinidine, des inhibiteurs respectifs du CYP3A4 et 2D6, inhibent le métabolisme du donépézil. C'est pourquoi ces composés et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, tels que l'itraconazole et l'érythromycine, ainsi que les inhibiteurs du CYP2D6, tels que la fluoxétine, pourraient inhiber le métabolisme du donépézil. Dans une étude chez des volontaires sains, le kétoconazole a augmenté la concentration moyenne de donépézil d'environ 30 %.

Les inducteurs enzymatiques, tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine et l'alcool peuvent réduire les taux de donépézil. Comme l'importance de l'effet inhibiteur ou inducteur est inconnue, de telles associations de médicaments 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 la succinylcholine, d'autres inhibiteurs neuromusculaires, des agonistes cholinergiques ou des agents bêta-bloquants 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 sur l'utilisation du donépézil chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais ont montré une toxicité péri- et postnatale (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique). Le risque potentiel chez les humains n'est pas connu.
ARICEPT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

Le donépézil est excrété dans le lait du rat. On ne sait pas si le chlorhydrate de donépézil est excrété dans le lait maternel. Aucune étude n'a été réalisée chez des femmes allaitantes. Dès lors, les femmes utilisant le donépézil doivent s'abstenir d'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 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 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 le donépézil, à continuer à conduire des véhicules ou à utiliser des machines complexes doit être évaluée de manière régulière par le médecin traitant.

4.8 Effets indésirables

Les événements 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 anormaux et cauchemars**				Augmentation de la libido, hypersexualité
Affections du système nerveux		Syncope * Etourdissements Insomnie	Crise épileptique *	Symptômes extra-pyramidaux	Syndrome neuroleptique malin	Pleurothotonus (syndrome de la tour de Pise)
Affections cardiaques			Bradycardie	Bloc sino-auriculaire Bloc auriculo-ventriculaire		Tachycardie ventriculaire polymorphe incluant torsade de pointes ; allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausées	Vomissements Gêne abdominale	Hémorragie gastro-intestinale Ulcères gastrique et duodénal Hypersécrétion salivaire			
Affections hépato-biliaires				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		Accidents, 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 d'un prolongement de l'espace sinusal (voir rubrique 4.4).

** Les cas d'hallucination, 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 ARICEPT.

**** L'apparition d'une rhabdomyolyse a été rapportée indépendamment du syndrome neuroleptique malin, 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 :

Belgique : l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e mail: adr@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

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: 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.

Comme dans tous les cas de surdosage, un traitement symptomatique général sera instauré. Les anticholinergiques tertiaires (p. ex. l'atropine) peuvent être utilisés comme antidote à un surdosage à ARICEPT. Il est recommandé d'administrer du sulfate d'atropine par la voie intraveineuse; la dose optimale sera recherchée par ajustements. A cet effet, 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 : médicaments anti-démence ; anticholinestérases ; 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 essais cliniques, l'administration de doses quotidiennes uniques de 5 ou 10 mg d'ARICEPT 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 d'évaluation de certains aspects des fonctions cognitives. La possibilité pour le chlorhydrate de donépézil de modifier le cours de la neuropathologie sous-jacente n'a pas été étudiée. ARICEPT ne peut donc pas être considéré comme un modificateur de l'évolution de la maladie.

L'efficacité du traitement de la démence de type Alzheimer par ARICEPT a été étudiée dans quatre essais contrôlés versus placebo, deux essais d'une durée de 6 mois et deux essais d'une durée d'un an.

Dans les essais cliniques d'une durée de six mois, les résultats ont été analysés sur base de 3 critères combinés d'efficacité : l'échelle ADAS-cog (une échelle d'évaluation des fonctions cognitives), l'échelle CIBIC (impression du clinicien sur 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 :

Réponse = 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 de l'« Activité de la vie quotidienne » dans la CDRS.

% de réponses		
	Population globale traitée n = 365	Population évaluée n = 352
Groupe placebo	10%	10%
Groupe ARICEPT 5 mg	18%*	18%*
Groupe ARICEPT 10 mg	21%*	22%**

* p<0,05
** p<0,01

ARICEPT 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 trois 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 fort 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 de bilan de masse 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'était pas retrouvée. Ceci suggère que le chlorhydrate de donépézil et/ou ses métabolites peuvent persister dans l'organisme pendant plus de 10 jours.

Biotransformation/élimination

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 est retrouvée 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 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 de chlorhydrate de donépézil. La pharmacocinétique du 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 sont 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 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 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 donépézil ne s'est pas avéré mutagène dans les essais de mutation sur les cellules bactériennes ou 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 monohydraté
Amidon de maïs
Cellulose microcristalline
Hyprolose
Stéarate de magnésium.

Pelliculage
Talc
Macrogol
Hypromellose
Dioxyde de titane E171
Oxyde de fer jaune E172 (10 mg seulement).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Flacons : 3 ans
Plaquettes : 4 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

Flacons (HDPE)
Emballages de 28, 30 et 100.

Plaquettes (PVC/Aluminium)
Emballages de 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98, 112 et 120.

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

Pfizer NV/SA
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique.

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ARICEPT 5 mg plaquettes: BE185814
ARICEPT 5 mg flacons HDPE: BE295653

ARICEPT 10 mg plaquettes: BE185805
ARICEPT 10 mg flacons HDPE: BE295644

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

Date de première autorisation : 16/10/1997
Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

10/2022

22J27