MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

[Pr]ACH-DONEPEZIL

chlorhydrate de donépézil

Comprimés à 5 et à 10 mg, pour la voie orale

USP

Inhibiteur de la cholinestérase

Accord Healthcare Inc.
3535 Boul. St-Charles, 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Date d'autorisation initiale : le 24 décembre 2013

Date de révision : le 13 juin 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 293830

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans Objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation de la monographie la plus récente ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.1 Considérations posologiques 4

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4 Administration 5

4.5 Dose omise 5

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 10

7.1.1 Femmes enceintes 10

7.1.2 Femmes qui allaitent 10

7.1.3 Enfants 10

7.1.4 Personnes âgées 10

8 EFFETS INDÉSIRABLES 12

8.1 Aperçu des effets indésirables 12

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 12

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 17
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 19
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 19
9.4 Interactions médicament-médicament 20
9.5 Interactions médicament-aliment 21
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 21
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 21
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 21
10.1 Mode d'action 21
10.3 Pharmacocinétique 21
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 24
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 24
14 ÉTUDES CLINIQUES 24
14.1 Études cliniques, par indication 24
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 33
15 MICROBIOLOGIE 34
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 34
17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SUPPORT 48
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 49

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ACH-Donepezil (comprimé de chlorhydrate de donépézil) est indiqué pour :

- le traitement symptomatique de la démence de type Alzheimer d'intensité légère, modérée et sévère.

L'efficacité des comprimés de chlorhydrate de donépézil chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer légère ou modérée a été établie au moyen de 2 études cliniques comparatives avec placebo de 24 semaines et d'une autre de 54 semaines. Son efficacité chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère a été établie dans le cadre de 3 études cliniques comparatives avec placebo de 24 semaines/6 mois.

Le traitement par les comprimés ACH-Donepezil devrait être prescrit par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel spécialiste).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir* 7.1.3 Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge. Chez les patients de plus de 85 ans, la dose doit être augmentée avec précaution (*voir* 4.1 Considérations posologiques *et* 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

ACH-Donepezil (chlorhydrate de donépézil) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au chlorhydrate de donépézil, à d'autres dérivés de la pipéridine, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT et/ou de torsades de pointes, y compris un syndrome du QT long congénital, et des antécédents d'arythmie cardiaque (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire *et* 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement par ACH-Donepezil devrait être prescrit par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel spécialiste).

Populations particulières

En présence d'une des maladies chroniques courantes chez les personnes âgées, on ne doit administrer ACH-Donepezil aux patients atteints de maladie d'Alzheimer qu'après en avoir soigneusement soupesé les risques et les avantages, et on doit exercer une étroite surveillance du traitement afin de déceler d'éventuels effets indésirables. On recommande de faire preuve de prudence lorsqu'on utilise ACH-Donepezil chez ces populations de patients (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les effets indésirables sont plus fréquents chez les personnes de faible poids, chez les patients de plus de 85 ans et chez les femmes.

Chez les femmes âgées de faible poids, il ne faut pas dépasser la dose de 5 mg/jour.

Chez les patients dont les fonctions cognitives sont altérées, il peut être nécessaire de superviser l'administration de ce médicament, comme de tout autre médicament.

Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique

Le même schéma posologique peut être adopté pour les patients qui présentent une insuffisance rénale, puisque cette affection n'a pas d'effet sur la clairance du chlorhydrate de donépézil.

En raison de l'exposition accrue au médicament susceptible de se produire en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la dose doit être augmentée en fonction de la tolérance de chaque patient (*voir* 10.3 Pharmacocinétique). Il n'y a pas de données concernant les patients présentant une atteinte hépatique sévère.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes : La dose initiale recommandée d'ACH-Donepezil est de 5 mg une fois par jour. On devra maintenir cette dose durant 4 à 6 semaines avant de l'augmenter si on le juge nécessaire, afin d'éviter ou de réduire la fréquence des effets indésirables les plus courants (*voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES) et de laisser le temps aux concentrations plasmatiques d'atteindre l'état d'équilibre. Le médecin peut, s'il le juge nécessaire, porter la dose à 10 mg par jour, après 4 à 6 semaines de traitement par la dose de 5 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour.

On doit surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables au moment de la mise en route du traitement ou de toute augmentation de la dose.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (*voir* 7.1.3 Enfants).

4.4 Administration

On recommande de prendre ACH-Donepezil une fois par jour, le matin ou le soir. Le médicament peut être pris à jeun ou avec des aliments.

Les comprimés ACH-Donepezil doivent être avalés entiers avec de l'eau.

En cas de perturbations du sommeil se manifestant entre autres par des rêves anormaux, des cauchemars ou de l'insomnie (*voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES), l'administration d'ACH-Donepezil le matin peut être envisagée.

4.5 Dose omise

Si on oublie de prendre une dose, il faut prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée. Si le traitement est suspendu pendant plusieurs jours

ou une période plus longue, il doit être repris à la dose la plus faible, qui sera augmentée jusqu'au palier atteint avant l'arrêt du traitement.

5 SURDOSAGE

Symptômes : Une surdose d'un inhibiteur de la cholinestérase peut se solder par une crise cholinergique qui se caractérise par des nausées et des vomissements intenses, du ptyalisme, de la sudation, de la bradycardie, de l'hypotension, de l'hypoventilation, un collapsus et des convulsions. Une faiblesse musculaire progressive peut également survenir et avoir une issue fatale si les muscles respiratoires sont atteints.

Traitement : La demi-vie d'élimination du chlorhydrate de donépézil aux doses thérapeutiques étant de 70 heures environ, dans le cas d'un surdosage, on doit s'attendre à mettre en œuvre une surveillance et un traitement prolongés des effets indésirables et toxiques. Comme dans n'importe quel cas de surdosage, on doit appliquer des mesures générales visant à maintenir les fonctions vitales.

On peut administrer un anticholinergique tertiaire, comme l'atropine, à titre d'antidote en cas de surdose du chlorhydrate de donépézil. On recommande de l'administrer par la voie intraveineuse, sous forme de sulfate, en réglant la dose en fonction de l'effet recherché : soit une injection i.v. initiale de 1 à 2 mg suivie d'injections subséquentes en fonction de la réponse du patient. On a rapporté des réponses atypiques de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, avec d'autres cholinomimétiques administrés en concomitance avec des anticholinergiques quaternaires comme le glycopyrrolate. On ne sait pas si le chlorhydrate de donépézil ou ses métabolites peuvent être éliminés de l'organisme par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration).

Chez les animaux, on a observé divers signes de toxicité proportionnels à la dose : diminution des mouvements spontanés, décubitus, démarche titubante, larmoiement, convulsions cloniques, hypoventilation, ptyalisme, myosis, fasciculations et baisse de la température de surface corporelle.

Pour obtenir des renseignements à jour sur le traitement d'une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région ou avec Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé dosé à 5 mg et à 10 mg	monohydrate de lactose, amidon de de maïs, hydroxypropyl cellulose faiblement substituée, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hypromellose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane et le talc. En outre, le comprimé contient 10 mg de jaune d'oxyde de fer, comme agent de coloration

Description

L'ACH-Donepezilest présenté en comprimés pelliculés renfermant 5 mg (comprimés blancs) ou 10 mg (comprimés jaunes) de chlorhydrate de donépézil.

L'ACH-Donepezil à 5 mg est blanc à blanc cassé, ronde, bord biseauté, biconvexe, comprimés pelliculés avec l'inscription "5" d'un côté et plaine de l'autre côté.

L'ACH-Donepezil à 10 mg est jaune, ronde, biconvexe, comprimés pelliculés avec l'inscription "10" d'un côté et plaine de l'autre côté.

Chaque comprimé pelliculé à 5 ou à 10 mg renferme respectivement 5,00 et 10,00 mg de chlorhydrate de donépézil équivalant à 4,56 et à 9,12 mg de donépézil base.

L'ACH-Donepezil est présenté en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) renfermant 30 ou 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Ce médicament contient du lactose. Les patients qui présentent des troubles héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, le déficit congénital en lactase ou la malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas en prendre (*voir* 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Cancérogenèse et mutagenèse

Se reporter à la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité pour obtenir un exposé des données sur les animaux.

Appareil cardiovasculaire

À cause de leur effet pharmacodynamique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent exercer un effet vagotonique sur la fréquence cardiaque (p. ex., une bradycardie). Cet effet potentiel peut être particulièrement important chez les patients atteints de la maladie du sinus ou d'un autre trouble de la conduction supraventriculaire.

Pour la conduite des essais cliniques sur la maladie d'Alzheimer, on a exclu la plupart des patients atteints d'une affection cardiovasculaire grave, mais on a inclus les cas d'hypertension maîtrisée (TAD < 95 mmHg), et de bloc de branche droit, ainsi que les sujets porteurs d'un stimulateur cardiaque. Par conséquent, la prudence est de mise en ce qui a trait au traitement des patients qui ont une coronaropathie et une insuffisance cardiaque. Par ailleurs, on a associé des épisodes de syncope avec l'administration du chlorhydrate de donépézil. On recommande donc de ne pas administrer ACH-Donepezilaux patients présentant des troubles de la conduction (à l'exception du bloc de branche droit) y compris la maladie du sinus ou des épisodes de syncope dont on ne connaît pas la cause.

Après la commercialisation du produit, des rapports ont fait état de cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes chez des patients traités par le donépézil. Il convient donc d'utiliser le chlorhydrate de donépézil avec prudence chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux d'allongement de l'intervalle QTc, chez ceux qui prennent des médicaments agissant sur l'intervalle QTc ou chez ceux qui ont des antécédents d'une cardiopathie pertinente (p. ex., insuffisance cardiaque non compensée, infarctus du myocarde récent, bradyarythmie) ou encore de déséquilibre électrolytique (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie). Une surveillance clinique (par électrocardiographie) pourrait se révéler nécessaire (*voir* 2 CONTRE-INDICATIONS).

Dépendance, tolérance et/ou risque d'emploi abusif

Chez des rats mâles, on n'a décelé aucun signe notable de pharmacodépendance à l'issue de l'épreuve d'évaluation du risque de dépendance, de l'épreuve de substitution du chlorhydrate de donépézil, ni de l'épreuve à la naloxone (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie particulière).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La maladie d'Alzheimer peut altérer graduellement la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Par ailleurs, le donépézil peut causer de la fatigue, des étourdissements et des crampes musculaires, surtout au début du traitement ou lorsque la dose est augmentée. Pendant le traitement par ACH-Donepezil, il faut vérifier régulièrement si les patients peuvent continuer à conduire ou à faire fonctionner des machines complexes.

Appareil digestif

Compte tenu de leur mode d'action principal, on peut s'attendre à ce que les inhibiteurs de la cholinestérase fassent augmenter la sécrétion d'acide gastrique, par suite de la stimulation cholinergique. Par conséquent, les patients prédisposés aux ulcères – p. ex., ceux qui ont des antécédents de maladie ulcéreuse ou qui reçoivent en concomitance des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris de fortes doses d'acide acétylsalicylique (AAS) – doivent faire l'objet d'une surveillance étroite permettant de déceler tout saignement digestif, qu'il soit occulte ou évident. Des essais cliniques n'ont démontré aucune augmentation de la fréquence des cas d'ulcère gastroduodénal ou de saignement digestif avec le chlorhydrate de donépézil par rapport au placebo (*voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Le chlorhydrate de donépézil a provoqué de la diarrhée, des nausées et des vomissements dans les essais cliniques comparatifs, effectués auprès de patients atteints de la maladie d'Alzheimer; ces effets étaient prévisibles en raison de ses propriétés pharmacologiques. Ils sont survenus plus souvent avec la dose de 10 mg qu'avec celle de 5 mg et ont été, dans la plupart des cas, bénins et transitoires. Ces effets ont duré parfois de 1 à 3 semaines et ont disparu avec la poursuite du traitement (*voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES). L'administration de la dose de 5 mg/jour durant 4 à 6 semaines préalablement au traitement par la dose de 10 mg/jour s'est accompagnée d'un taux moindre d'intolérance digestive.

Appareil génito-urinaire

Même si on n'a pas observé ce trouble durant les essais cliniques sur le chlorhydrate de donépézil, il importe de savoir que les cholinomimétiques peuvent entraîner une obstruction vésicale.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

On dispose de peu d'information sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de donépézil chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer qui présentent une insuffisance hépatique (*voir* 10.3 Pharmacocinétique).

On recommande donc de surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables dans cette population de patients.

Appareil locomoteur

De rares cas de rhabdomyolyse (dont certains se sont accompagnés d'une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des patients recevant le chlorhydrate de donépézil, surtout au cours des jours suivant l'amorce du traitement ou une augmentation de la dose. Dans la majorité des cas, la rhabdomyolyse est survenue indépendamment du SMN.

Il faut demeurer à l'affût de toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire et de l'émission d'urine foncée, surtout si ces signes sont accompagnés de malaises ou de fièvre. Tout patient présentant ces symptômes doit faire l'objet d'un dosage de la CPK. En cas d'élévation marquée des taux de CPK ou de signes évoquant une rhabdomyolyse, il faut cesser l'administration d'ACH-Donepezil. S'il revient au

médecin traitant de juger de la nécessité d'interrompre le traitement par ACH-Donepezil, dans la plupart des cas observés depuis la commercialisation du produit, on a mis fin au traitement lorsque les taux de CPK dépassaient d'au moins 5 fois la limite supérieure de la normale. La prudence s'impose tout particulièrement en présence de facteurs de risque ou d'une prédisposition à la rhabdomyolyse, comme des antécédents de troubles musculaires, une hypothyroïdie non maîtrisée ou une insuffisance hépatique ou rénale, de même que chez les patients qui prennent des médicaments pouvant causer une rhabdomyolyse (statines, antipsychotiques, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline).

Système nerveux

Syndrome malin des neuroleptiques : Depuis la commercialisation du chlorhydrate de donépézil, on a signalé de très rares cas du syndrome malin des neuroleptiques (SMN) chez des patients recevant le médicament avec ou sans antipsychotiques. Ce syndrome à risque mortel se caractérise par de l'hyperthermie, une rigidité musculaire, des signes d'instabilité du système nerveux autonome (pouls irrégulier ou fluctuations de la tension artérielle, tachycardie, diaphorèse et troubles du rythme cardiaque), une altération du niveau de conscience et une élévation de la créatine phosphokinase (CPK) sérique. À ces signes peuvent s'ajouter une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Advenant tout signe ou symptôme évoquant le SMN, ou en cas de forte fièvre inexpliquée sans autre manifestation clinique du SMN, il faut mettre fin au traitement par le chlorhydrate de donépézil.

Crises convulsives : On a rapporté quelques cas de crises convulsives en association avec le chlorhydrate de donépézil dans le cadre des essais cliniques et des déclarations spontanées d'effets indésirables. Les cholinomimétiques peuvent entraîner une baisse du seuil de déclenchement des crises convulsives et en augmenter ainsi le risque. Toutefois, les crises convulsives peuvent aussi constituer une manifestation de la maladie d'Alzheimer. On doit donc soigneusement soupeser les bienfaits et les risques du traitement par ACH-Donepezil chez les patients qui ont des antécédents de crises convulsives.

Le chlorhydrate de donépézil n'a pas fait l'objet d'études chez les patients présentant des caractéristiques de la maladie de Parkinson. On ne connaît donc pas l'efficacité et l'innocuité du chlorhydrate de donépézil chez ces patients.

Considérations périopératoires

Anesthésie : Comme le chlorhydrate de donépézil est un inhibiteur de la cholinestérase, il risque d'amplifier la relaxation musculaire qu'entraînent les curarisants comme la succinylcholine durant l'anesthésie.

Fonction rénale

On dispose de peu d'information sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de donépézil chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui présentent une insuffisance rénale (*voir* 10.3 Pharmacocinétique).

On recommande donc de surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables dans cette population de patients.

Appareil respiratoire

À cause de l'effet cholinomimétique des inhibiteurs de la cholinestérase, on doit faire preuve de prudence au moment de prescrire ces médicaments à des patients ayant des antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive. Le chlorhydrate de donépézil n'ayant pas fait l'objet d'études chez des patients traités pour de telles affections, on doit faire preuve de prudence si on l'administre dans ces circonstances.

Santé reproductive

Fertilité : On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets du chlorhydrate de donépézil sur la fertilité humaine.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On n'a pas établi l'innocuité du chlorhydrate de donépézil durant la grossesse; par conséquent, ce médicament ne doit pas être administré aux femmes aptes à procréer sauf si, de l'avis du médecin, les avantages potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques encourus par le fœtus. Des études de tératologie menées chez des rates gravides ayant reçu jusqu'à 16 mg/kg/jour et chez des lapines gravides ayant reçu jusqu'à 10 mg/kg/jour n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec le chlorhydrate de donépézil (*voir* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On n'a pas établi l'innocuité d'ACH-Donepezil durant l'allaitement. On ignore si ACH-Donepezil est excrété dans le lait maternel chez l'humain; par conséquent, ce médicament ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

On n'a pas effectué d'essai rigoureusement contrôlé permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité d'ACH-Donepezil pour traiter quelque maladie que ce soit chez l'enfant. Par conséquent, ACH-Donepezil n'est pas recommandé chez l'enfant.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au cours des essais cliniques comparatifs portant sur des doses de 5 ou de 10 mg du chlorhydrate de donépézil chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer légère ou modérée, 536 patients âgés de 65 à 84 ans et 37 patients âgés de 85 ans ou plus ont été traités par le chlorhydrate de donépézil. Lors des essais cliniques comparatifs menés auprès de patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère, 158 patients âgés de 74 ans ou moins, 276 patients âgés de 75 à 84 ans et 139 patients âgés de 85 ans ou plus ont reçu le chlorhydrate de donépézil. Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, on a constaté que la fréquence des effets indésirables (nausées, diarrhée, vomissements, insomnie, fatigue et anorexie) était proportionnelle à la dose et à l'âge tout en étant plus élevée chez les femmes. Comme l'administration d'inhibiteurs de la cholinestérase et la maladie d'Alzheimer peuvent s'accompagner d'une perte de poids importante, on doit faire preuve de prudence quand on administre le chlorhydrate de donépézil à des patients âgés de faible poids, surtout s'ils ont 85 ans ou plus (*voir* 4.1 Considérations posologiques, Populations particulières).

Administration aux patients âgés présentant d'autres maladies : On dispose de très peu de données sur l'innocuité du chlorhydrate de donépézil chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée ou sévère et qui présentent d'autres maladies importantes. Pour cette raison, en présence d'une des maladies chroniques courantes chez cette population âgée, on ne doit administrer le chlorhydrate de donépézil qu'après en avoir soigneusement soupesé les risques et les avantages et on doit exercer une étroite surveillance du traitement afin de déceler d'éventuels effets indésirables. On doit également faire preuve de prudence dans l'administration de doses du chlorhydrate de donépézil supérieures à 5 mg.

Dans la maladie d'Alzheimer sévère, on doit envisager la possibilité d'une vasculopathie concomitante et de facteurs de risque de manifestations indésirables ou de mortalité d'origine vasculaire.

Patients atteints de démence vasculaire

Trois études cliniques de six mois ont été menées dans le but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de donépézil pour le traitement symptomatique de la démence chez des personnes qui répondaient aux critères de démence vasculaire probable ou possible du NINDS-AIREN. Ces critères ont été conçus pour diagnostiquer la démence qui semble être strictement d'origine vasculaire et exclure les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Dans deux de ces études, le chlorhydrate de donépézil ne s'est pas révélé efficace pour traiter les patients atteints de démence vasculaire.

Selon la marge d'innocuité rapportée à l'issue de ces études comparatives, la fréquence des effets indésirables observés en cours de traitement était en général plus élevée chez les patients atteints de démence vasculaire (86 %) que chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (75 %). Ce phénomène s'observait tant chez les patients traités par le chlorhydrate de donépézil que chez ceux du groupe placebo et serait probablement lié aux facteurs de comorbidité, plus nombreux chez les sujets atteints de démence vasculaire.

Dans deux de ces études, le taux de mortalité était plus élevé chez les patients traités par le chlorhydrate de donépézil durant la phase à double insu; ce résultat s'est révélé statistiquement significatif dans une des deux études. Pour l'ensemble des trois études, le taux de mortalité dans le groupe du chlorhydrate de donépézil (1,7 %, 25/1475) était numériquement plus élevé que dans le groupe placebo (1,1 %, 8/718), mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Voici le résumé de ces résultats :

Tableau 2 – Taux de mortalité observés au cours d'études portant sur le chlorhydrate de donépézil et la démence vasculaire

Étude	Placebo	Chlorhydrate de donépézil à 5 mg	Valeur *p*[x]	Chlorhydrate de donépézil à 10 mg	Valeur *p*[x]
307	3,5 % (7/199)	1,0 % (2/198)	0,17	2,4 % (5/206)	0,57
308	0,5 % (1/193)	1,9 % (4/208)	0,37	1,4 % (3/215)	0,62
319	0 % (0/326)	1,7 % (11/648)	0,02	*	S/O
Ensemble	1,1 % (8/718)	1,7 % (25/1475)			0,35

* Aucun groupe de traitement par le chlorhydrate de donépézil à 10 mg dans l'étude 319

[x] Les valeurs *p* s'appliquent au donépézil à 5 mg vs le placebo et au donépézil à 10 mg vs le placebo

La plupart des morts observées après l'administration du chlorhydrate de donépézil ou du placebo semblaient liées à des causes vasculaires variées, ce qui était prévisible étant donné la présence concomitante de maladies vasculaires chez ces sujets âgés et fragiles. Dans l'ensemble de ces trois études, la proportion de patients ayant éprouvé des effets indésirables graves était similaire dans les deux groupes de traitement (environ 15 %), tout comme la proportion de patients ayant subi une manifestation indésirable grave de nature cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale (mortelles et non mortelles, environ 8 %). La proportion de patients ayant subi une manifestation indésirable mortelle de nature cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale était numériquement plus élevée dans le groupe du chlorhydrate de donépézil que dans le groupe placebo, mais cette différence n'était statistiquement significative dans aucune des trois études.

Aucune donnée n'indique une hausse du risque de mortalité lorsque le chlorhydrate de donépézil est administré à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents – c'est-à-dire ceux dont la fréquence s'est chiffrée à 5 % au moins, chez les patients recevant 10 mg/jour du chlorhydrate de donépézil, tout en étant 2 fois plus élevée que chez les témoins ayant reçu un placebo – s'expliquent facilement par les effets cholinomimétiques d'ACH-Donepezil. Il s'agit des effets suivants : nausées, diarrhée, insomnie, vomissements, crampes musculaires, fatigue et anorexie dans les cas légers ou modérés de maladie d'Alzheimer, tandis qu'on observe vomissements, diarrhée, nausées et agressivité dans les cas sévères.

Ces effets se sont révélés généralement bénins et transitoires : ils se sont résorbés graduellement durant le traitement par ACH-Donepezil et sans nécessiter de réglage posologique.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée

Au total, 747 patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée ont été traités par le chlorhydrate de donépézil dans le cadre d'essais cliniques comparatifs. Parmi eux, 613 personnes (82 %) ont participé à l'essai jusqu'à la fin. Parmi les groupes de sujets ayant reçu le chlorhydrate de donépézil, le traitement a duré en moyenne 132 jours (soit entre 1 et 356 jours).

Effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement : Lors des essais cliniques comparatifs sur le chlorhydrate de donépézil, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables parmi les groupes traités par 5 mg/jour du médicament s'est révélé comparable à celui des groupes témoins ayant reçu un placebo, soit 5 % environ. Chez les patients qui sont passés à la dose de 10 mg/jour après seulement 7 jours de traitement par 5 mg/jour, on a noté un taux d'abandon plus élevé, soit 13 %.

Le tableau 3 énumère les effets indésirables le plus souvent à l'origine de l'abandon du traitement; il s'agit d'effets observés chez au moins 2 % des patients et dont la fréquence a été 2 fois plus élevée que chez les témoins.

Tableau 3 – Effets indésirables le plus souvent à l'origine de l'abandon chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée d'après les essais cliniques comparatifs avec placebo

Groupe	Placebo	5 mg/jour du chlorhydrate de donépézil	10 mg/jour du chlorhydrate de donépézil
Nombre de sujets	355	350	315
Effets – taux d'abandon			
Nausées	1 %	1 %	3 %
Diarrhée	0 %	< 1 %	3 %
Vomissements	< 1 %	< 1 %	2 %

Effets indésirables le plus souvent associés au chlorhydrate de donépézil lors des essais cliniques : Les effets indésirables les plus fréquents – c'est-à-dire ceux dont la fréquence s'est chiffrée à 5 % au moins, chez les patients recevant 10 mg/jour du chlorhydrate do donépézil, tout en étant 2 fois plus élevée que chez les témoins ayant reçu un placebo – s'expliquent facilement par les effets cholinomimétiques du chlorhydrate de donépézil. Il s'agit des effets suivants : nausées, diarrhée, insomnie, vomissements, crampes musculaires, fatigue et anorexie.

Ces effets se sont révélés généralement bénins et transitoires : ils se sont résorbés graduellement durant le traitement par le chlorhydrate de donépézil et sans nécessiter de réglage posologique.

Certaines observations permettent de croire que la fréquence de ces effets indésirables pourrait varier en fonction de la durée d'administration de la dose de 5 mg/jour précédant celle de 10 mg/jour. On a mené un essai sans insu à ce sujet chez 269 patients ayant reçu un placebo durant des essais de 15 et de 30 semaines. Ces patients ont reçu une dose de 5 mg/jour durant 6 semaines avant de commencer le traitement avec la dose de 10 mg/jour. On a noté que les taux des effets indésirables courants étaient inférieurs à ceux observés chez les sujets des essais cliniques comparatifs ayant reçu 10 mg/jour après une période de traitement de 1 semaine seulement à 5 mg/jour, et qu'ils étaient comparables à ceux notés chez les patients traités uniquement par 5 mg/jour.

Le tableau 4 montre les différences de taux des effets indésirables les plus fréquents selon que le traitement par le chlorhydrate de donépézil est précédé de l'administration initiale de 5 mg/jour durant 1 ou 6 semaines.

Tableau 4 – Comparaison des taux d'effets indésirables chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée traités par une dose de 10 mg/jour après 1 semaine et 6 semaines de traitement initial à 5 mg/jour

	Pas de traitement initial		**Traitement initial de 1 semaine à 5 mg/jour**	**Traitement initial de 6 semaines à 5 mg/jour**
Effet indésirable	**Placebo (n = 315)**	**5 mg/jour (n = 311)**	**10 mg/jour (n = 315)**	**10 mg/jour (n = 269)**
Nausées	6 %	5 %	19 %	6 %
Diarrhée	5 %	8 %	15 %	9 %
Insomnie	6 %	6 %	14 %	6 %
Fatigue	3 %	4 %	8 %	3 %
Vomissements	3 %	3 %	8 %	5 %
Crampes musculaires	2 %	6 %	8 %	3 %

Le tableau 5 énumère les signes et les symptômes apparus durant le traitement lors des essais cliniques comparatifs avec placebo, et dont la fréquence s'est chiffrée à au moins 2 % chez les sujets traités par le chlorhydrate de donépézil tout en étant supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo. Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables s'est révélée plus élevée chez les femmes et augmentait avec l'âge.

Tableau 5 – Maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée : Effets indésirables rapportés durant les essais cliniques comparatifs avec placebo, dont la fréquence s'est chiffrée à au moins 2 % chez les sujets traités par le chlorhydrate de donépézil tout en étant supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo

Effets indésirables (regroupés par appareil)	Placebo n = 355	chlorhydrate de donépézil n = 747
Pourcentage de patients ayant subi un effet indésirable	72	74
Organisme dans son entier		
Céphalées	9	10
Douleurs de localisation variable	8	9
Accident	6	7
Fatigue	3	5
Système cardiovasculaire		
Syncope	1	2
Appareil digestif		
Nausées	6	11
Diarrhée	5	10
Vomissements	3	5
Anorexie	2	4
Systèmes sanguin et lymphatique		
Ecchymoses	3	4
Métabolisme et nutrition		
Amaigrissement	1	3
Appareil locomoteur		
Crampes musculaires	2	6
Arthrite	1	2
Système nerveux		
Insomnie	6	9
Étourdissements	6	8
Dépression	< 1	3
Rêves étranges	0	3
Somnolence	< 1	2
Appareil génito-urinaire		
Mictions fréquentes	1	2

Innocuité en traitement de longue durée : Lors de 2 essais en prolongation menés sans insu sur la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée, des patients (n = 885) ont pris le chlorhydrate de donépézil durant plus de 2 ans. Dans un de ces essais, 763 patients, qui avaient terminé soit un essai antérieur de 15 semaines ou un autre, de 30 semaines, ont continué à recevoir le chlorhydrate de donépézil durant une période pouvant aller jusqu'à 152 semaines tandis qu'on en évaluait l'innocuité et les effets neuropsychologiques. La marge d'innocuité du chlorhydrate de donépézil, lors de cet essai en prolongation, a correspondu à celle qu'on avait observée lors des essais comparatifs avec placebo. Après 1 an et 2 ans de traitement, 76 % (n = 580) et 49 % (n = 374) des patients, respectivement, prenaient toujours le chlorhydrate de donépézil (durée cumulative de 48 et de 108 semaines de traitement).

Maladie d'Alzheimer sévère

Au total, 573 patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère ont été traités par le chlorhydrate de donépézil dans le cadre d'études cliniques comparatives. Parmi eux, 441 personnes (77 %) ont participé à l'essai jusqu'à la fin. Dans toutes les études, le traitement à double insu durait 24 semaines. La durée moyenne du traitement dans l'ensemble des groupes ayant reçu le chlorhydrate de donépézil était de 148,4 jours (min.-max. : 1-231 jours). La dose moyenne du chlorhydrate de donépézil était de 7,5 mg/jour.

Lors des essais cliniques menés auprès de patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère, on a exclu la plupart des personnes présentant des affections concomitantes d'importance. En présence d'une des maladies chroniques courantes chez la population âgée, on ne doit administrer le chlorhydrate de donépézil qu'après en avoir soigneusement soupesé les risques et les avantages, et il faut exercer une étroite surveillance du traitement afin de déceler d'éventuels effets indésirables.

Effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement : Lors des essais cliniques comparatifs sur la maladie d'Alzheimer sévère, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables a atteint 11,3 % chez les patients traités par le chlorhydrate de donépézil, comparativement à 6,7 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment mené à l'abandon du traitement, et survenus plus souvent chez les patients traités par le chlorhydrate de donépézil que chez ceux recevant le placebo, étaient la diarrhée, les nausées, les vomissements, les infections des voies urinaires, la baisse de l'appétit et l'agressivité. Chacun de ces effets indésirables a entraîné l'abandon de moins de 2 % des patients traités par le chlorhydrate de donépézil.

Effets indésirables le plus souvent associés au chlorhydrate de donépézil lors des essais cliniques : La fréquence des effets indésirables associés au traitement de la maladie d'Alzheimer sévère a été comparable à celle observée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée (*voir* le Tableau 6).

Les effets indésirables les plus fréquents – c'est-à-dire ceux observés chez 5 % au moins des patients et dont la fréquence a été 2 fois plus élevée que chez les témoins – étaient les suivants : vomissements, diarrhée, nausées et agressivité. En général, la majorité des effets indésirables ont été considérés comme étant d'intensité légère à modérée par les investigateurs.

On énumère au tableau 6 les signes et les symptômes apparus durant le traitement lors des essais cliniques comparatifs avec placebo et dont la fréquence s'est chiffrée à au moins 2 % chez les sujets traités par le chlorhydrate de donépézil tout en étant supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo.

Tableau 6 – Maladie d'Alzheimer sévère : Effets indésirables rapportés durant les essais cliniques comparatifs avec placebo dont la fréquence s'est chiffrée à au moins 2 % chez les sujets traités par le chlorhydrate de donépézil tout en étant supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo

Effets indésirables (regroupés par appareil)	Placebo N = 465	chlorhydrate de donépézil N = 573
Pourcentage de patients ayant subi un effet indésirable	**74**	**81**
Appareil digestif		
Diarrhée	4	10
Vomissements	4	8
Nausées	3	6
Incontinence fécale	1	2
Organisme dans son entier		
Pyrexie	1	2
Douleur thoracique	0	2
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	7	8
Rhinopharyngite	6	8
Pneumonie	3	4
Blessures, empoisonnements, complications secondaires à une intervention		
Chute	9	10
Contusion	2	4
Lacération cutanée	1	2
Épreuves de laboratoire		
Hausse du taux de créatine kinase	1	2
Métabolisme et nutrition		
Anorexie	2	4
Baisse de l'appétit	1	3
Déshydratation	1	2
Appareil locomoteur et tissu conjonctif		
Douleur au dos	2	3
Arthrose	1	2
Système nerveux		
Céphalées	3	5
Somnolence	0	2
Signes psychiatriques		
Agressivité	2	5
Insomnie	3	4
Agitation	2	3
Hallucinations	1	2
État de confusion	1	2
Appareil rénal et urinaire		
Incontinence urinaire	2	3
Appareil respiratoire		
Toux	1	2
Peau		
Eczéma	1	2

Appareil vasculaire		
Hypertension	1	2

Lorsque la fréquence était < 0,5 %, on a utilisé une fréquence de 0.

Les résultats des essais cliniques comparatifs indiquent que la fréquence des effets indésirables comme les vomissements, les infections des voies urinaires, l'incontinence urinaire, la pneumonie, les chutes, la baisse de l'appétit, l'agressivité, l'agitation, les hallucinations et la confusion pourrait être plus élevée chez les patients traités par le chlorhydrate de donépézil et les témoins atteints de maladie d'Alzheimer sévère que chez ceux atteints de maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée.

Parmi les autres effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 2 % chez les patients traités par le chlorhydrate de donépézil, et à une fréquence inférieure ou égale chez les témoins, on compte les suivants : douleur abdominale, fatigue, gastro-entérite, excoriation, étourdissements, anxiété et dépression.

Innocuité en traitement de longue durée : Durant l'étude 315, une étude comparative avec placebo et répartition aléatoire d'une durée de 24 semaines menée auprès de patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère, à la fin de la période de traitement en double insu, 229 patients ont été admis à la phase de traitement sans insu par le chlorhydrate de donépézil pendant une période additionnelle pouvant atteindre 12 semaines. Par conséquent, à la fin de la phase sans insu, 111 patients avaient suivi jusqu'à 36 semaines de traitement par le chlorhydrate de donépézil et 118 patients avaient suivi jusqu'à 12 semaines de traitement par le chlorhydrate de donépézil.

Les appareils les plus souvent touchés ainsi que les types et les fréquences des effets indésirables les plus souvent signalés durant les 12 semaines de traitement sans insu par le chlorhydrate de donépézil ont été semblables à ceux observés durant les 24 semaines de traitement en double insu.

Les effets indésirables d'ordre digestif (diarrhée, nausées, vomissements, anorexie) ont été rapportés à une fréquence supérieure chez les patients qui ont reçu le traitement par le chlorhydrate de donépézil pendant une période pouvant atteindre 12 semaines. Parmi les autres effets indésirables signalés à une fréquence plus élevée chez les patients traités par le chlorhydrate de donépézil pendant une période pouvant atteindre 12 semaines, on compte : infection, insomnie, pneumonie, fièvre, étourdissements, hypertension, asthénie, tremblements, pharyngite, hallucinations, convulsions et kystes.

Chez les patients traités par le chlorhydrate de donépézil pendant une période pouvant atteindre 36 semaines, on a rapporté des blessures accidentelles, une incontinence urinaire et des infections des voies urinaires survenant à des fréquences plus élevées.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Préalablement à la commercialisation, on a administré le chlorhydrate de donépézil à plus de 1700 personnes atteintes de maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée, au cours d'essais cliniques de durées diverses, menés dans différents pays; environ 1200 personnes en ont pris durant au moins 3 mois et plus de 1000, durant au moins 6 mois. Les essais comparatifs ou non menés aux États-Unis ont porté sur près de 900 patients; parmi ceux qui ont été traités par la plus forte dose, soit 10 mg/jour, 650 l'ont été durant 3 mois, 475, durant 6 mois et 115, durant plus de 1 an. La durée du traitement a varié entre 1 et 1214 jours.

Les médecins investigateurs ont rapporté les effets indésirables apparus durant le traitement en se servant des termes de leur choix à l'issue de 3 essais cliniques comparatifs avec placebo et de 2 essais menés sans insu auprès de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée. Pour obtenir une estimation valable de la proportion de sujets ayant présenté des effets similaires, on a

intégré les données des différents essais et on a réparti les effets entre diverses catégories condensées et normalisées à l'aide d'une version modifiée du dictionnaire *COSTART*; la fréquence des effets a ensuite été calculée à partir de l'ensemble des données provenant de tous les essais. Dans la liste ci-dessous, on s'est servi des mêmes catégories. Les fréquences correspondent au nombre de patients, sur les 900 ayant participé aux essais, qui ont subi des effets indésirables durant le traitement par le chlorhydrate de donépézil. On a inclus tous les effets qui ont été signalés à au moins 2 reprises. Les effets déjà mentionnés dans les tableaux 4 et 5 ne sont pas inclus (soit ceux survenus à une fréquence > 2 %). Par ailleurs, on a également exclu les termes du dictionnaire *COSTART* trop généraux pour être informatifs et les effets indésirables moins susceptibles d'être causés par le médicament. Les effets sont regroupés par appareil et selon leur fréquence, soit ≥ 1 % et < 2 % (c.-à-d. chez 1 à 2 patients sur 100 : *fréquent*), soit < 1 % (c.-à-d. chez 1 à 10 patients sur 1000 : *rare*). Les effets rapportés ne sont pas nécessairement attribuables à le chlorhydrate de donépézil et dans la plupart des cas, on les a observés à la même fréquence chez les témoins des groupes placebo au cours des essais comparatifs.

Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % et < 2 % ou < 1 % chez les patients recevant du chlorhydrate de donépézil

Organisme dans son entier : (≥ 1 % et < 2 %) grippe, douleur dans la poitrine et mal de dents; (< 1 %) fièvre, œdème facial, œdème périorbitaire, hernie hiatale, abcès, cellulite, frissons, sensation de froid, sensation de plénitude dans la tête, sensation de pression dans la tête et apathie.

Système cardiovasculaire : (≥ 1 % et < 2 %) hypertension, vasodilatation, fibrillation auriculaire, bouffées vasomotrices et hypotension; (< 1 %) angine de poitrine, hypotension orthostatique, infarctus du myocarde, extrasystoles ventriculaires, arythmie, bloc AV (1er degré), insuffisance cardiaque, artérite, bradycardie, angiopathie périphérique, tachycardie supraventriculaire et thromboses veineuses profondes.

Appareil digestif : (≥ 1 % et < 2 %) incontinence fécale, hémorragie digestive, ballonnement et douleur épigastrique; (< 1 %) éructations, gingivite, hausse de l'appétit, flatulence, abcès périodontique, cholélithiase, diverticulite, sialorrhée, sécheresse de la bouche, herpès labial, gastrite, côlon irritable, œdème de la langue, malaise épigastrique, gastro-entérite, hausse des transaminases, hémorroïdes, iléus, polydipsie, ictère, méléna, ulcère duodénal et ulcère gastrique.

Système endocrinien : (< 1 %) diabète sucré et goitre.

Systèmes sanguin et lymphatique : (< 1 %) anémie, thrombocytémie, thrombopénie, éosinophilie et érythrocytopénie.

Troubles de la nutrition : (≥ 1 % et < 2 %) déshydratation; (< 1 %) goutte, hypokaliémie, hausse du taux de créatine kinase, hyperglycémie, gain pondéral et hausse du taux de lacticodéshydrogénase.

Appareil locomoteur : (≥ 1 % et < 2 %) fracture osseuse; (< 1 %) faiblesse musculaire et fasciculations.

Système nerveux : (≥ 1 % et < 2 %) délire, tremblements, irritabilité, paresthésies, agressivité, vertige, ataxie, hausse de la libido, agitation, pleurs anormaux, nervosité et aphasie; (< 1 %) accident vasculaire cérébral, hémorragie intracrânienne, épisode ischémique transitoire, instabilité de l'humeur, névralgie, sensation locale de froid, spasme musculaire, dysphorie, démarche anormale, hypertonie, hypokinésie, névrodermite, engourdissement (localisé), paranoïa, dysarthrie, dysphasie, hostilité, baisse de la libido, mélancolie, retrait affectif, nystagmus, va-et-vient et crises convulsives.

Appareil respiratoire : (≥ 1 % et < 2 %) dyspnée, mal de gorge et bronchite; (< 1 %) épistaxis, écoulement rétronasal, pneumonie, hyperventilation, congestion pulmonaire, sibilance, hypoxie, pharyngite,

pleurésie, affaissement des alvéoles pulmonaires, apnée du sommeil et ronflement.

Peau et annexes cutanées : (≥ 1 % et < 2 %) abrasion, prurit, transpiration profuse et urticaire; (< 1 %) dermatite, érythème, modification de la couleur de la peau, hyperkératose, alopécie, mycose, zona, hirsutisme, vergetures, sueurs nocturnes et ulcère cutané.

Organes sensoriels : (≥ 1 % et < 2 %) cataracte, irritation oculaire et vue brouillée; (< 1 %) sécheresse des yeux, glaucome, mal d'oreilles, acouphènes, blépharite, baisse de l'ouïe, hémorragie rétinienne, otite externe, otite moyenne, dysgueusie, hémorragie des conjonctives, bourdonnements d'oreille, mal des transports et myopsie (perception de points brillants ou noirs).

Appareil génito-urinaire : (≥ 1 % et < 2 %) incontinence urinaire et nycturie; (< 1 %) dysurie, hématurie, urgence des mictions, métrorragie, cystite, énurésie, hypertrophie de la prostate, pyélonéphrite, incapacité d'uriner, fibroadénomatose du sein, maladie polykystique du sein, mastite, pyurie, insuffisance rénale et vaginite.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

De légères élévations de la concentration sérique de créatine kinase musculaire ont été signalées.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Des rapports volontaires d'effets indésirables associés dans le temps au chlorhydrate de donépézil ont été reçus après sa mise en marché; ces effets ne sont pas mentionnés ci-dessus, et on ne dispose pas de données suffisantes à leur sujet pour établir une relation de cause à effet avec le médicament; il s'agit des effets suivants : douleur abdominale, agitation, cholécystite, convulsions, rhabdomyolyse, syndrome malin des neuroleptiques, allongement de l'intervalle QT, bloc cardiaque (tous les types), anémie hémolytique, manifestations de dysfonctionnement hépatique comprenant l'hépatite, hypersexualité, hyponatrémie, augmentation de la libido, pancréatite, pleurothotonos (syndrome de la tour de Pise), éruption cutanée, syndrome du QT long, torsades de pointes, mort subite d'origine cardiaque, mort subite, tachycardie ventriculaire, symptômes extrapyramidaux, bloc sino-auriculaire, bloc auriculoventriculaire, rhume, hallucinations, agitation, comportement agressif, rêves anormaux et cauchemars, syncope, convulsions et hypersécrétion salivaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Avec les anticholinergiques : À cause de leur mode d'action, les inhibiteurs de la cholinestérase risquent d'entraver l'action des médicaments anticholinergiques.

Avec les cholinomimétiques et les autres inhibiteurs de la cholinestérase : On peut s'attendre à un effet synergique quand les inhibiteurs de la cholinestérase sont administrés en concomitance avec de la succinylcholine ou des curarisants similaires, ou avec des agents cholinergiques comme le béthanéchol.

Avec les psychotropes *:* Dans les essais cliniques comparatifs, peu de patients étaient traités par des neuroleptiques, des antidépresseurs ou des anticonvulsivants. Par conséquent, on dispose de peu de renseignements sur l'interaction du chlorhydrate de donépézil avec ces médicaments.

Avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc : La prudence est de mise lorsque le chlorhydrate de donépézil est utilisé avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc;

cette situation pourrait imposer un suivi clinique (par électrocardiographie). Parmi les médicaments visés, citons : les antiarythmiques de la classe IA (comme la quinidine), les antiarythmiques de la classe III (comme l'amiodarone et le sotalol), certains antidépresseurs (comme le citalopram, l'escitalopram et l'amitriptyline), d'autres antipsychotiques (comme les dérivés de la phénothiazine, le sertindole, le pimozide et la ziprasidone) ainsi que certains antibiotiques (comme la clarithromycine, l'érythromycine, la lévofloxacine et la moxifloxacine).

9.4 Interactions médicament-médicament

On a mené des études de pharmacocinétique, de courte durée uniquement, sur l'administration d'une dose unique chez des volontaires jeunes, pour évaluer le potentiel d'interaction du chlorhydrate de donépézil avec la théophylline, la cimétidine, la warfarine et la digoxine. On n'a décelé aucun effet d'importance sur la pharmacocinétique de ces médicaments. De telles études n'ont pas été menées auprès de patients âgés.

Médicaments à fort taux de fixation aux protéines plasmatiques : On a effectué des études in vitro du taux de déplacement du donépézil, un médicament fortement lié (96 %), et d'autres médicaments, comme le furosémide, la digoxine et la warfarine. À des concentrations variant entre 0,3 et 10 mg/mL, le donépézil n'a pas affecté le taux de fixation du furosémide (5 mg/mL), de la digoxine (2 ng/mL) ni de la warfarine (3 mg/mL) à l'albumine humaine. De même, le taux de fixation du donépézil à l'albumine humaine n'a pas été affecté par le furosémide, la digoxine ni la warfarine.

Effet du chlorhydrate de donépézil sur la biotransformation d'autres médicaments : Des études in vitro démontrent un faible taux de fixation du donépézil aux isoenzymes CYP 3A4 et 2D6 (K_i moyenne d'environ 50 à 130 mM), ce qui, compte tenu de la concentration plasmatique thérapeutique du donépézil (164 nM), est signe d'une faible probabilité d'interférence.

Lors d'une étude de pharmacocinétique, l'administration du chlorhydrate de donépézil à 18 volontaires sains, à raison de 5 mg/jour durant 7 jours, n'a pas eu d'effets d'importance clinique sur la pharmacocinétique du kétoconazole. Aucun autre essai in vivo n'a été mené pour évaluer l'effet du chlorhydrate de donépézil sur la clairance des médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP 3A4 (cisapride, terfénadine, etc.) et CYP 2D6 (imipramine, etc.).

On ignore si le chlorhydrate de donépézil peut agir comme inducteur enzymatique.

Effet des autres médicaments sur la biotransformation du chlorhydrate de donépézil : Le kétoconazole et la quinidine, qui inhibent respectivement les enzymes 3A4 et 2D6 du CYP450, inhibent la biotransformation du donépézil in vitro. Lors d'une étude de pharmacocinétique, après avoir administré le chlorhydrate de donépézil et du kétoconazole à 18 volontaires sains, à raison de 5 mg/jour et de 200 mg/jour, respectivement, durant 7 jours, on a observé une concentration plasmatique moyenne de donépézil de 30 à 36 % plus élevée environ que lorsque celui-ci est administré seul.

Les inducteurs des enzymes CYP 2D6 et CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, dexaméthasone, rifampicine (ou rifampine), phénobarbital, etc.) pourraient faire augmenter la vitesse d'élimination du chlorhydrate de donépézil.

Des études de pharmacocinétique ont démontré que la biotransformation du chlorhydrate de donépézil n'est pas affectée de façon notable par l'administration concomitante de digoxine ou de cimétidine.

Métoclopramide : Vu le risque d'effets extrapyramidaux additifs, l'emploi concomitant du

métoclopramide et du chlorhydrate de donépézil est déconseillé.

Bêtabloquants : Des effets additifs ayant entraîné une bradycardie (pouvant aboutir à la syncope) ont été signalés lorsque le chlorhydrate de donépézil avait été utilisé avec divers bêtabloquants (dont l'aténolol). On s'attend à ce que le risque le plus élevé soit associé aux bêtabloquants cardiosélectifs, mais des cas ont aussi été observés chez des patients prenant d'autres bêtabloquants.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments n'ont pas d'effet sur la vitesse ni sur le taux d'absorption du chlorhydrate de donépézil.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate de donépézil est un dérivé de la pipéridine qui inhibe de façon réversible l'enzyme acétylcholinestérase (AChE).

La dégénérescence des neurones cholinergiques qui partent de la base du cerveau antérieur et gagnent le cortex cérébral et l'hippocampe est l'un des signes pathologiques constants de la maladie d'Alzheimer. On estime que l'altération de la fonction de ces neurones serait à l'origine de certaines des manifestations de la démence. On suppose que le donépézil exerce ses effets thérapeutiques en stimulant la fonction cholinergique : il inhibe de façon réversible l'hydrolyse de l'acétylcholine (ACh) par l'AChE, faisant ainsi augmenter la concentration d'ACh.

Rien ne prouve que le donépézil modifie l'évolution du processus dégénératif associé à la démence.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le chlorhydrate de donépézil est bien absorbé à la suite de son administration par voie orale : sa biodisponibilité relative est de 100 % et il atteint sa concentration plasmatique maximale (C_{max}) en 3 à 4 heures. La concentration plasmatique et l'aire sous la courbe de cette concentration en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement à la dose pour la gamme des doses étudiées allant de 1 à 10 mg. La demi-vie d'élimination terminale ($t_{½}$) est de 70 heures environ et la clairance plasmatique apparente moyenne (Cl/F), de 0,13 L/h/kg. Après l'administration de doses multiples, le chlorhydrate de donépézil s'accumule pour atteindre une concentration plasmatique de 4 à 7 fois plus élevée; l'état d'équilibre est atteint en l'espace de 15 jours. Le tableau 7 indique les concentrations (C) plasmatiques – minimale, maximale et à l'équilibre – ainsi que l'effet pharmacodynamique correspondant (E : taux

d'inhibition de l'acétylcholinestérase dans les membranes érythrocytaires) du chlorhydrate de donépézil, observés chez des volontaires sains des 2 sexes.

Tableau 7 – Concentrations plasmatiques et effet pharmacodynamique du chlorhydrate de donépézil à l'état d'équilibre (moyenne ± é.-t.)

Dose (mg/jour)	C_{min} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{ss}[1] (ng/mL)	E_{min} %	E_{max} %	E_{ss}[2] %
5	21,4 ± 3,8	34,1 ± 7,3	26,5 ± 3,9	62,2 ± 5,8	71,8 ± 4,3	65,3 ± 5,2
10	38,5 ± 8,6	60,5 ± 10,0	47,0 ± 8,2	74,7 ± 4,4	83,6 ± 1,9	77,8 ± 3,0

[1] C_{ss} : concentration plasmatique à l'état d'équilibre

[2] E_{ss} : taux d'inhibition de l'acétylcholinestérase dans les membranes érythrocytaires à l'état d'équilibre

Lors des essais cliniques comparatifs, le taux d'inhibition de l'acétylcholinestérase dans les membranes érythrocytaires de patients atteints de la maladie d'Alzheimer a varié de 40 à 80 % et de 60 à 90 % pour les doses respectives de 5 mg/jour et de 10 mg/jour.

Le tableau 8 résume les paramètres pharmacocinétiques mesurés chez des volontaires sains, hommes et femmes, qui participaient à un essai à doses multiples au cours duquel ils ont reçu une dose de 5 ou de 10 mg de chlorhydrate de donépézil chaque soir. La durée du traitement était de 1 mois. Cependant, afin d'éviter tout effet cholinergique aigu, les sujets répartis au hasard dans le groupe de traitement à 10 mg/jour ont amorcé leur traitement par une phase initiale de 7 jours à raison de 5 mg/jour avant de recevoir la dose quotidienne de 10 mg pendant les 3 semaines suivantes.

Tableau 8 – Paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de donépézil à l'état d'équilibre (moyenne ± é.-t.)

Dose (mg/jour)	t_{max} (h)	ASC_{o-24} (ng-h/mL)	Cl_T/F (L/h/kg)	V_z/F (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
5	$3,0 \pm 1,4$	$634,8 \pm 92,2$	$0,110 \pm 0,02$	$11,8 \pm 1,7$	$72,7 \pm 10,6$
10	$3,9 \pm 1,0$	$1127,8 \pm 195,9$	$0,110 \pm 0,02$	$11,6 \pm 1,9$	$73,5 \pm 11,8$

t_{max} : temps d'obtention de la concentration plasmatique maximale

ASC_{o-24} : aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à 24 heures

Cl_T/F : clairance plasmatique apparente moyenne

V_z/F : volume apparent de distribution

$t_{1/2}$: demi-vie d'élimination

Ni les aliments ni le moment de la prise du médicament (matin ou soir) n'ont d'effet sur la vitesse et le taux d'absorption du chlorhydrate de donépézil.

On ne connaît pas l'effet d'une achlorhydrie sur l'absorption du chlorhydrate de donépézil.

Distribution

Le chlorhydrate de donépézil se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 96 % environ, principalement aux albumines (~75 %) et à l'a_1-glycoprotéine acide (~21 %) pour la gamme des concentrations de 2 à 1000 ng/mL.

Métabolisme/Élimination

Le chlorhydrate de donépézil est largement métabolisé; il est également excrété sous forme inchangée dans l'urine. La biotransformation du chlorhydrate de donépézil se fait lentement et elle ne semble pas atteindre de point de saturation. On compte 4 métabolites principaux, dont 2 se sont révélés actifs, et plusieurs métabolites secondaires qui n'ont pas encore été tous identifiés. Le chlorhydrate de donépézil est métabolisé par les isoenzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450 et il subit une glucuronoconjugaison.

Après l'administration d'une seule dose de 5 mg de chlorhydrate de donépézil marqué au C, on a enregistré une radioactivité plasmatique, exprimée en pourcentage de la dose administrée, principalement sous forme de chlorhydrate de donépézil inchangé (53 %) et sous forme de 6-O-desméthyl-donépézil (11 %); on a rapporté que cette dernière molécule inhibe l'AChE dans la même proportion que le donépézil in vitro et que sa concentration plasmatique équivaut à 20 % de celle du chlorhydrate de donépézil. Environ 57 % de la dose radioactive administrée a été retrouvée dans l'urine et 15 % dans les fèces (pour un total de 72 % de la dose administrée), en l'espace de 10 jours. Approximativement 28 % du chlorhydrate de donépézil marqué n'a pas été récupéré; environ 17 % de la dose administrée de chlorhydrate de donépézil récupérée dans l'urine l'a été sous forme inchangée.

Populations particulières et états pathologiques

- **Polymorphisme génétique :** On n'a pas mené d'étude pharmacocinétique systématique pour évaluer toute variation des caractéristiques pharmacocinétiques du chlorhydrate de donépézil en fonction de l'âge et du sexe. Cependant, on a mesuré la concentration plasmatique moyenne du chlorhydrate de donépézil durant des programmes de surveillance du traitement chez des hommes et des femmes âgés atteints de la maladie d'Alzheimer, pour constater qu'elle est comparable à celle retrouvée chez de jeunes volontaires sains.
- **Origine ethnique :** Aucune étude de pharmacocinétique particulière n'a été menée pour évaluer les effets de la race sur le devenir du chlorhydrate de donépézil. Cependant, une analyse rétrospective de la pharmacocinétique indique que le sexe et la race (Japonais et blanche) ne modifient pas la clairance du chlorhydrate de donépézil.
- **Insuffisance hépatique :** Selon un essai mené chez 10 patients souffrant d'une cirrhose stabilisée d'origine alcoolique, la clairance du chlorhydrate de donépézil s'est révélée inférieure de 20 % à celle observée chez 10 sujets sains appariés quant au sexe et à l'âge.
- **Insuffisance rénale :** Au cours d'un essai mené chez 4 patients présentant une insuffisance rénale d'intensité modérée à grave (Cl_{cr} < 22 mL/min/1,73 m^2), la clairance du chlorhydrate de donépézil n'a pas varié par rapport à celle de 4 volontaires sains appariés quant à l'âge et au sexe.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les comprimés ACH-Donepezil à une température ambiante stable, entre 15 et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

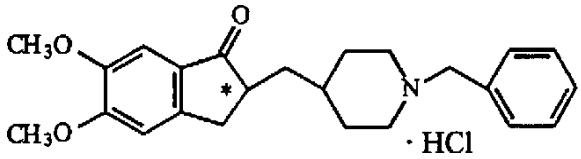
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de donépézil

Nom chimique : chlorhydrate de (±)-2,3-dihydro-5,6-diméthoxy-2-[[1-(phénylméthyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-1*H*-indén-1-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{29}NO_3HCl$ et 415,96

Formule développée :



Mélange racémique connu sous le nom de E2020.

Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de donépézil est une poudre cristalline blanche.

Solubilité : Ce produit est entièrement soluble dans le chloroforme, soluble dans l'eau et dans l'acide acétique cristallisable, légèrement soluble dans l'éthanol et dans l'acétonitrile et presque insoluble dans l'acétate d'éthyle et dans le n-hexane.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques, par indication

Trois essais cliniques de phase III ont été menés avec ACH-Donepezil (chlorhydrate de donépézil) chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée, un essai de phase IIIb, chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer d'intensité modérée à sévère, 3 essais de phase III et chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère.

Maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée

Essais de 24 semaines menés chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée

Deux études de 24 semaines menées chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée ont permis de recueillir des données sur l'efficacité et l'innocuité du chlorhydrate de donépézil chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. La maladie avait été diagnostiquée au moyen des critères du NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) et du DSM III-R; les scores au mini-examen de l'état mental (MMSE) se situaient entre 10 et 26 (≥ 10; ≤ 26) et le score à l'échelle CDR d'évaluation de la démence était de 1 ou de 2. Les participants étaient âgés de 50 à 94 ans, pour une moyenne de 73 ans. Environ 60 % étaient de sexe féminin et 40 % de sexe masculin. Les participants se répartissaient comme suit sur le plan de la race : 97 % de race blanche, 2 % de race noire et 1 % de races diverses.

On a mesuré les principaux critères d'efficacité du traitement par le chlorhydrate de donépézilau moyen d'une méthode d'évaluation double. La capacité du chlorhydrate de donépézil d'améliorer les fonctions cognitives a été mesurée à l'aide de l'échelle ADAS-cog (partie cognitive de l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* – échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer), un outil psychométrique d'usage courant comportant de nombreux éléments, qui a fait l'objet d'une validation exhaustive et qui permet d'évaluer certains aspects des fonctions cognitives affectées par la maladie. La capacité du chlorhydrate de donépézil d'exercer un effet global a été mesurée au moyen de l'entrevue semi-dirigée CIBIC-Plus (*Clinician's Interview-Based Impression of Change* – impression du praticien quant à l'évolution de l'état du patient, à partir de l'interrogatoire de celui-ci et de l'information fournie par l'aidant). Cette entrevue permet d'évaluer 4 composantes principales de la capacité fonctionnelle : l'aspect général, les facultés cognitives, le comportement et les activités de la vie quotidienne. Parmi les méthodes utilisées pour évaluer les critères secondaires d'efficacité figuraient l'échelle CDR-SB (*Clinical Dementia Rating – Sum of the Boxes*) et le questionnaire IDDD (*Interview for Deterioration in Daily Functioning in Dementia*). À l'échelle CDR-SB, on additionne les scores obtenus dans 6 domaines (cases) pour obtenir une mesure clinique globale de la capacité fonctionnelle. L'information permettant d'évaluer chacun des domaines est recueillie lors d'un interrogatoire clinique semi-dirigé du patient et d'un aidant. Le questionnaire IDDD permet d'évaluer les activités de la vie quotidienne : hygiène personnelle (habillage, etc.) et tâches complexes (retrouver des objets, etc.).

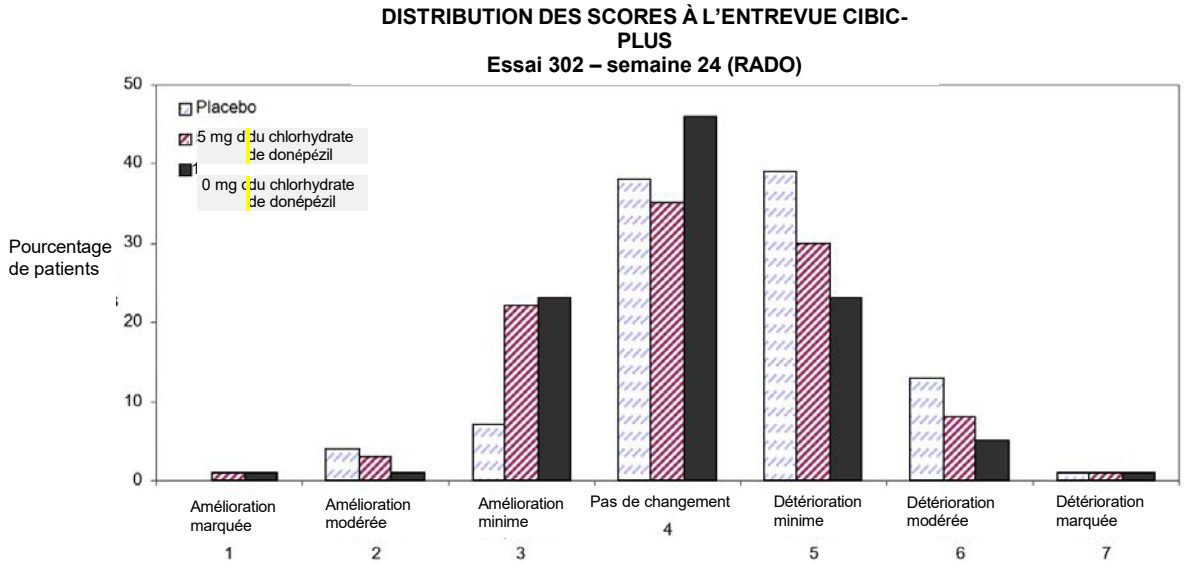
Ci-dessous sont résumés les résultats obtenus lors de 2 essais cliniques d'une durée de 24 semaines, en ce qui concerne les 2 critères principaux et le critère secondaire, à partir de l'analyse en intention de traiter (AIT) (analyse de tous les sujets recrutés, qu'ils aient ou non terminé l'étude). Pour ceux qui n'ont pas terminé l'étude, la dernière observation alors qu'ils étaient encore en traitement a été reportée en aval pour l'évaluation finale (24^{e} semaine – RADO [report en aval de la dernière observation]).

Dans chacun des essais comparatifs, afin de réduire le risque d'effets cholinergiques chez les patients devant recevoir la dose de 10 mg/jour, on a amorcé le traitement à la dose de 5 mg/jour pendant une semaine.

Essai 302 – Essai de 24 semaines : Au cours de cet essai de phase III, on a randomisé 473 participants entre 3 groupes devant recevoir une dose quotidienne unique d'un placebo ou de 5 ou 10 mg du chlorhydrate de donépézil durant 24 semaines à double insu, après quoi tous les sujets ont été mis en repos thérapeutique durant 6 semaines avec administration d'un placebo à simple insu. On a constaté, chez les patients traités par le chlorhydrate de donépézil, une amélioration statistiquement significative des scores à l'échelle ADAS-cog par rapport au score initial et au placebo. À la 24^{e} semaine (RADO), on a observé chez l'ensemble des sujets recrutés une différence moyenne, en faveur du chlorhydrate de donépézil, de (moyenne ± erreur type) -2,50 ± 0,63 (p < 0,0001) pour la dose de 5 mg/jour, et de -2,87 ± 0,63 (p < 0,0001) pour la dose de 10 mg/jour par rapport au placebo. Durant les 24 semaines de traitement, 80 % des patients traités par la dose de 5 mg et 81 % de ceux traités par la dose de 10 mg n'ont subi aucune détérioration de leur état (variation du score ³ 0) ou ont présenté une amélioration, comparativement à 58 % des patients recevant le placebo. Au cours de cet essai, on a décelé une amélioration de 4 points ou plus à l'échelle ADAS-cog chez 38 % (5 mg) et 54 % (10 mg) des patients des 2 groupes traités par le chlorhydrate de donépézil, comparativement à 27 % chez les témoins sous placebo. On a relevé une amélioration de 7 points ou plus chez 15 % (5 mg) et 25 % (10 mg) des patients traités par le chlorhydrate de donépézil, comparativement à 8 % chez les témoins sous placebo. À la 24^{e} semaine (RADO), les différences moyennes entre les scores à l'entrevue CIBIC-Plus des patients du groupe le chlorhydrate de donépézil et des patients du groupe placebo ont été de 0,37 point ± 0,12 (p < 0,0047) pour la dose de 5 mg/jour et de 0,47 point ± 0,11 (p < 0,0001) pour celle de 10 mg/jour. La figure 1 présente un histogramme de la

distribution des scores à l'échelle CIBIC-Plus à la 24e semaine (RADO) de traitement chez chacun des 3 groupes à l'étude.

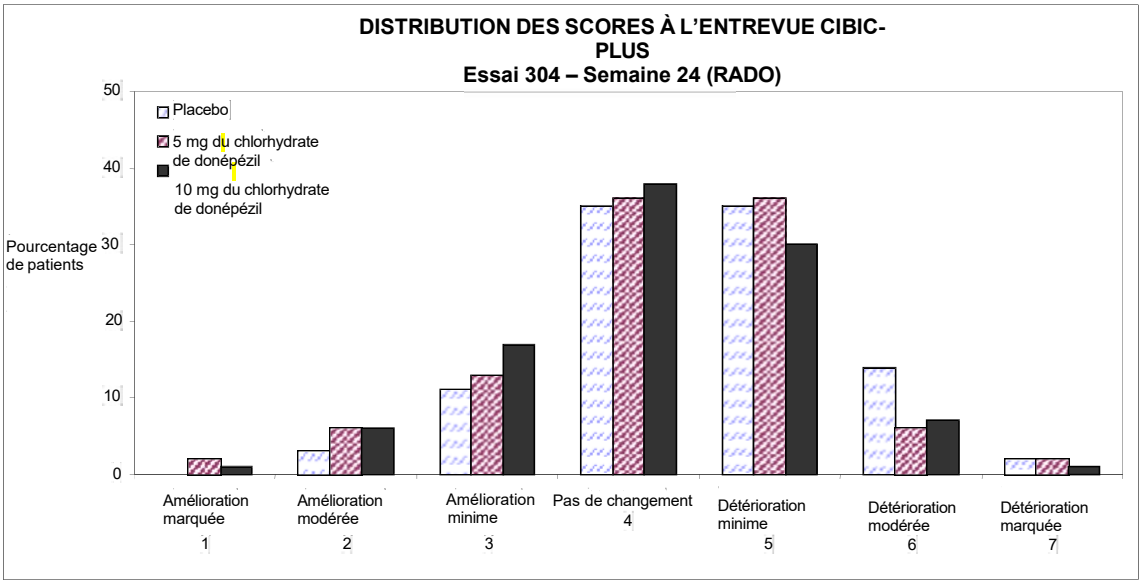
Figure 1 Distribution des scores à l'entrevue CIBIC-Plus, à la 24e semaine (RADO), dans les 3 groupes étudiés



À l'échelle CDR-SB, un paramètre secondaire d'efficacité, on a aussi observé des différences statistiquement significatives par rapport au placebo, à la 24e semaine (RADO), dans les 2 groupes de traitement (différence moyenne par rapport au placebo : 5 mg : 0,59 ± 0,17 [p = 0,0008]; 10 mg : 0,59 ± 0,17 [p = 0,0007]).

Essai 304 – Essai de 24 semaines : Au cours de cet essai multinational de phase III, on a randomisé 818 patients entre 3 groupes devant recevoir soit un placebo, soit une dose de 5 mg/jour ou de 10 mg/jour du chlorhydrate de donépézil durant 24 semaines, suivis d'une période de 6 semaines de repos thérapeutique en simple insu avec administration d'un placebo. La différence moyenne des scores à l'échelle ADAS-cog entre les patients traités par le chlorhydrate de donépézil et les patients sous placebo, à la 24e semaine (RADO), était de (moyenne ± erreur type) -1,55 ± 0,48 (p = 0,0021) pour la dose de 5 mg/jour et de -3,01 ± 0,49 (p < 0,0001) pour la dose de 10 mg/jour. À l'entrevue CIBIC-Plus, on a observé des différences moyennes statistiquement significatives par rapport au placebo dans les 2 groupes de traitement par le chlorhydrate de donépézil à la 24e semaine (RADO), soit 0,27 ± 0,09 (p = 0,0072) pour la dose de 5 mg/jour et de 0,39 ± 0,10 (p = 0,0002) pour la dose de 10 mg/jour. La figure 2 présente un histogramme de la distribution des scores à l'échelle CIBIC-Plus après 24 semaines (RADO) de traitement chez chacun des 3 groupes à l'étude.

Figure 2 Distribution des scores à l'entrevue CIBIC-Plus, à la 24e semaine (RADO), dans les 3 groupes étudiés



En ce qui concerne les paramètres d'efficacité secondaires, à la 24e semaine (RADO) de traitement par le chlorhydrate de donépézil, on a observé des différences statistiquement significatives par rapport au placebo dans les 2 groupes, pour ce qui est des scores à l'échelle CDR-SB (différence moyenne par rapport au placebo : 5 mg = 0,32 ± 0,14 [$p < 0,0033$]; 10 mg = 0,42 ± 0,14 [$p < 0,0344$]), et dans le groupe 10 mg dans l'évaluation des tâches complexes du questionnaire IDDD (différence moyenne par rapport au placebo : 2,15 ± 0,89 [$p = 0,0072$]).

Après les 6 semaines de repos thérapeutique avec placebo, les scores à l'échelle ADAS-cog et au questionnaire CIBIC-Plus des patients des 2 groupes le chlorhydrate de donépézil étaient semblables à ceux des témoins qui n'avaient reçu qu'un placebo durant 30 semaines. Il semble donc que les effets bénéfiques du chlorhydrate de donépézil disparaissent en l'espace de 6 semaines après l'arrêt du traitement et, par conséquent, qu'ils ne s'exercent que sur les symptômes. On n'a observé aucun signe d'effet rebond durant les 6 semaines qui ont suivi l'arrêt brusque du traitement, ce qui concorde avec la pharmacocinétique du chlorhydrate de donépézil (demi-vie d'environ 70 heures) incompatible avec une baisse brusque de sa concentration plasmatique.

Dans l'ensemble, les résultats de ces essais cliniques comparatifs montrent que les effets bénéfiques du chlorhydrate de donépézil sur les symptômes, par rapport au placebo, deviennent plus apparents après 12 semaines de traitement continu, et qu'ils disparaissent en l'espace de 6 semaines après l'arrêt du traitement.

Essai 312 – Essai d'une durée de 54 semaines mené auprès de patients atteints de maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée : Un essai multicentrique comparatif avec placebo, d'une durée d'un an, a été mené à double insu, auprès de 432 patients atteints de maladie d'Alzheimer léger à modéré, afin d'évaluer le temps écoulé avant une détérioration manifeste sur le plan clinique de la capacité fonctionnelle.

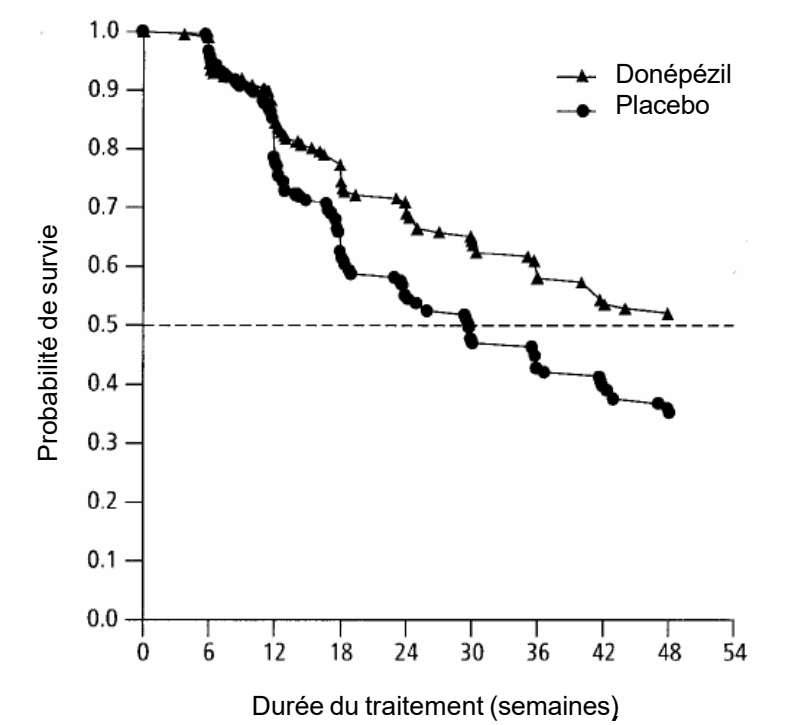
Les patients ont été répartis de façon aléatoire afin de recevoir quotidiennement soit le chlorhydrate de donépézil (n = 214) soit le placebo (n = 217) pendant 54 semaines; au début, les patients recevaient quotidiennement la dose de 5 mg pendant 4 semaines, après quoi celle-ci était portée à 10 mg. Les patients étaient âgés de 49 à 94 ans, l'âge moyen étant de 75 ans; 74 % d'entre eux avaient plus de 70 ans. Environ 95 % des sujets des 2 groupes étudiés prenaient au moins un autre médicament en concomitance pendant l'étude.

Pour évaluer la capacité fonctionnelle, on a eu recours à 2 outils : l'échelle ADFACS (*Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale*) et l'échelle CDR (*Clinical Dementia Rating)*. La première sert à évaluer la capacité d'exécution des activités de base de la vie quotidienne (AVQ), comme se vêtir, et la capacité d'exécution des activités utilitaires de la vie quotidienne (AUVQ), comme se servir du téléphone. L'échelle CDR sert à évaluer les fonctions cognitives et les AVQ. Les patients ont été évalués à intervalle de 6 semaines, pendant 54 semaines. La perte de capacité fonctionnelle et le retrait de l'étude étaient déterminés par l'atteinte de l'un des 3 critères suivants par rapport aux valeurs de départ : 1) détérioration de la capacité à réaliser ≥ 1 AVQ; 2) détérioration de la capacité à réaliser ≥ 20 % des AUVQ; 3) détérioration du score à la CDR. Le principal critère d'évaluation était la médiane de temps écoulé avant une détérioration manifeste sur le plan clinique de la capacité fonctionnelle pour chaque groupe (par la méthode d'estimation de survie Kaplan-Meyer). Le critère prévoyait un seuil minimum pour retirer un sujet de l'étude, la décision finale étant laissée au jugement clinique.

La proportion de patients retirés de l'étude a été significativement plus importante (56 %) dans le groupe placebo que dans le groupe du chlorhydrate de donépézil (41 %). Le temps médian avant la détérioration fonctionnelle a été significativement plus long dans le groupe du chlorhydrate de donépézil (357 jours) que dans le groupe placebo (208 jours).

La figure 3 illustre les données sur la survie en ce qui a trait au temps écoulé avant une détérioration manifeste sur le plan clinique de la capacité fonctionnelle dans les 2 groupes étudiés. L'axe des ordonnées (vertical) représente la probabilité de « survivre » à la détérioration de la capacité fonctionnelle (en d'autres termes, la proportion de sujets qui font toujours partie de l'essai à différents moments après l'amorce du traitement), et l'axe des abscisses (horizontal) représente la durée du traitement. L'écart entre les 2 courbes s'est avéré statistiquement significatif suivant les tests logarithmiques par rang (*log-rank)* et de Wilcoxon, la probabilité des patients recevant **le chlorhydrate de donépézil** de voir leurs capacités fonctionnelles se détériorer de façon manifeste équivalant à 62 % de celle des témoins recevant le placebo (risque relatif de 0,62).

Figure 3 Courbes de survie (temps écoulé avant une détérioration manifeste sur le plan clinique de la capacité fonctionnelle) dans les 2 groupes observés.



Essai 324 – Essai de phase IIIb d'une durée de 24 semaines, mené chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer d'intensité modérée à sévère : Cette étude multicentrique, comparative avec placebo, d'une durée de 24 semaines, a été menée à double insu auprès de 290 patients atteints de maladie d'Alzheimer modérée à sévère (MMSE ≥ 5 et ≤ 17 et score inférieur ou égal à 6 à l'échelle FAST – *Functional Assessment Staging Tool*) résidant à la maison ou dans un centre de soins intermédiaires. Soixante-dix pour cent (70 %) des sujets avaient un score ≥ 10, mais ≤ 17 au MMSE, et 62 % avaient un score FAST de 4 à 5. Selon les définitions standard, le score au MMSE est ≥ 10, mais ≤ 19 dans les cas de maladie d'Alzheimer modérée et il est ≤ 9 dans les cas sévères. Quant au score FAST, il est < 6 pour tous les cas allant du vieillissement normal à la maladie d'Alzheimer modérée et il est ≥ 6 pour les cas de maladie d'Alzheimer modérément sévère à sévère.

Les sujets ont été répartis de façon aléatoire (1:1) pour recevoir une dose quotidienne unique soit d'un placebo, soit du chlorhydrate de donépézil pendant 24 semaines. Pendant les 4 premières semaines, les patients du groupe le chlorhydrate de donépézil recevaient 5 mg/jour, après quoi la dose était portée à 10 mg/jour, si le médecin le jugeait nécessaire.

Le score à l'échelle CIBIC-Plus après 24 semaines constituait le principal paramètre de mesure de l'efficacité, ce qui a permis d'évaluer le changement sur le plan clinique de façon globale. Sur l'ensemble des patients atteints de maladie d'Alzheimer modérée à sévère, on a observé une variation moyenne statistiquement significative des scores entre les sujets traités par le chlorhydrate de donépézil et ceux qui ont reçu le placebo (0,538 ± 0,117; $p < 0,00001$).

Maladie d'Alzheimer sévère

On a mené 3 essais comparatifs avec placebo et répartition aléatoire d'une durée de 24 semaines/6 mois auprès de 893 patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère. Lors des 3 études (études 1017, 231

et 315), les patients avaient fait l'objet d'un diagnostic de maladie d'Alzheimer sévère reposant sur les critères du NINCDS-ADRDA et du DSM-IV et leur score au MMSE se situait entre 1 et 10 (étude 1017) ou 1 et 12 (études 315 et 231) et le score à l'échelle FAST (*Functional Assessment Staging*), entre 5 et 7c (étude 1017) ou $\geq$ 6 (études 231 et 315).

Mesures des résultats : On a établi l'efficacité primaire du traitement par le chlorhydrate de donépézil au moyen d'une stratégie d'évaluation des résultats en deux volets (paramètres d'évaluation de l'efficacité co-primaires) reposant sur la mesure de la fonction cognitive dans chacun des trois essais, ainsi que sur l'évaluation globale de l'évolution de l'état du patient par le praticien (études 315 et 231) ou sur l'évaluation des activités de la vie quotidienne fondée sur l'information fournie par l'aidant (étude 1017). Pour que les résultats de l'étude soient considérés comme favorables, il fallait obtenir une différence statistiquement significative révélant la supériorité du traitement par le chlorhydrate de donépézil par rapport au placebo (p = 0,05) pour chacun des paramètres d'évaluation co-primaires. D'après ce critère, les études 1017 et 231 ont donné des résultats favorables et l'étude 315, des résultats défavorables.

La capacité du chlorhydrate de donépézil d'améliorer les fonctions cognitives a été mesurée à l'aide de l'échelle SIB (*Severe Impairment Battery*). La SIB est un outil validé et fiable, comportant plusieurs questions, qui est sensible aux changements de la fonction cognitive chez les patients atteints de démence d'intensité modérée à sévère. La SIB évalue des aspects sélectifs des fonctions cognitives, notamment des éléments associés à la mémoire, au langage, à l'orientation, à l'attention, à la praxie, aux facultés visuospatiales, à la construction et aux interactions sociales. Les scores à la SIB varient entre 0 et 100, les scores plus bas indiquant une atteinte cognitive plus grave.

L'évaluation globale de l'évolution de l'état du patient par le praticien associée au traitement par le chlorhydrate de donépézilreposait sur l'entrevue CIBIC-Plus (*Clinician's Interview Based Impression of Change with caregiver input*) durant les études 315 et 231. Cette entrevue permet d'évaluer 4 composantes principales de la capacité fonctionnelle : l'aspect général, les facultés cognitives, le comportement et les activités de la vie quotidienne.

On a évalué les activités de la vie quotidienne au moyen de l'échelle ADCS-ADL-severe (*Modified Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory for Severe Alzheimer's Disease*). Chaque élément de l'échelle ADL est mesuré du niveau d'autonomie le plus élevé à sa perte complète. L'échelle ADCS-ADL-severe englobe 19 tests, y compris des évaluations de la capacité des patients à effectuer des activités fondamentales (manger, s'habiller, se laver), des activités complexes (utiliser le téléphone, se déplacer [ou voyager]) et d'autres activités de la vie quotidienne; elle a été validée dans le cadre de l'évaluation de patients atteints de démence d'intensité modérée à sévère. La plage de scores de l'échelle ADCS-ADL-severe s'étend de 0 à 54, les scores moins élevés indiquant une atteinte plus grave de la capacité fonctionnelle.

Étude 1017 – Étude de 24 semaines menée auprès de patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère : Il s'agit d'une étude comparative avec placebo et répartition aléatoire, menée en double insu et d'une durée de 6 mois, portant sur 248 patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère dans une résidence de soins infirmiers.

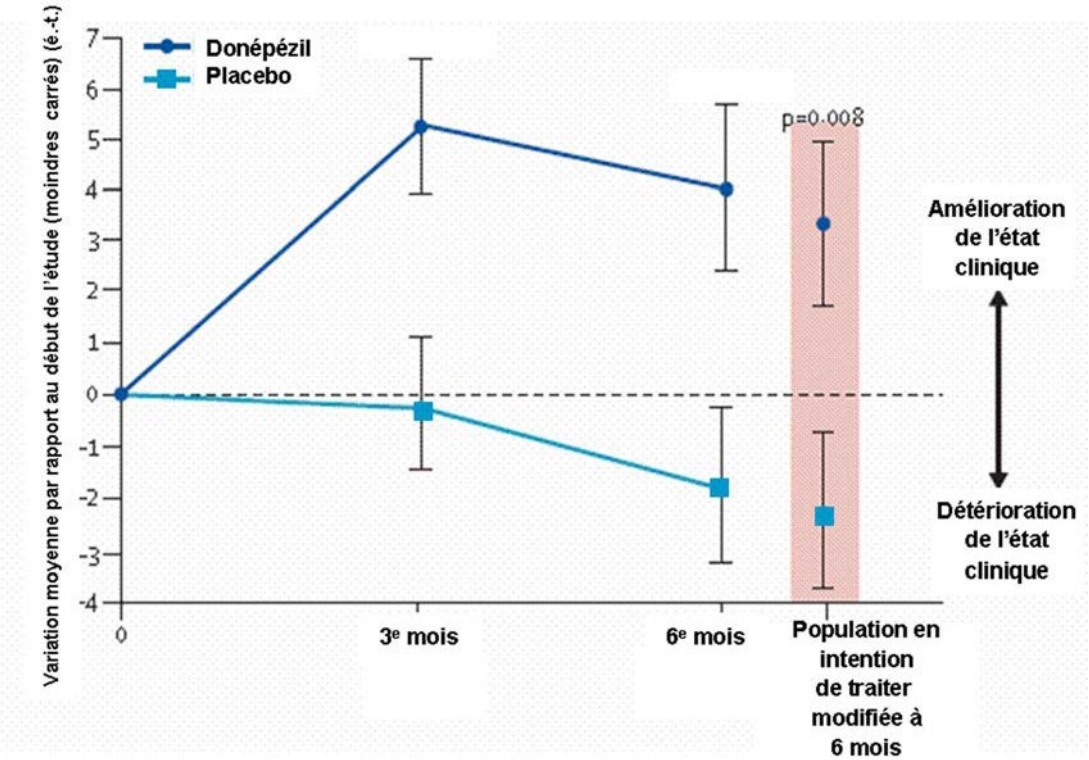
On a réparti les patients au hasard et ils ont reçu soit une dose quotidienne unique du chlorhydrate de donépézil ou un placebo pendant 24 semaines. Chez les patients recevant le chlorhydrate de donépézil, on a amorcé le traitement à la dose de 5 mg/jour pendant 4 semaines, après quoi on a fait passer la dose à 10 mg/jour, si le médecin le jugeait nécessaire. Les patients étaient âgés de 59 à 99 ans, l'âge moyen étant de 84,9 ans. Environ 77,1 % des patients étaient des femmes et 22,9 %, des hommes. Les participants se répartissaient comme suit sur le plan de la race : 99,5 % de race blanche et 0,5 % de races diverses.

Les paramètres d'évaluation co-primaires de cette étude étaient la variation des scores SIB et des scores à l'échelle ADCS-ADL-severe du début de l'étude au 6e mois. Les résultats de l'AIT-RADO sont présentés.

À la fin de la période de traitement de 6 mois, 90,5 % des patients traités par le chlorhydrate de donépézil recevaient la dose de 10 mg.

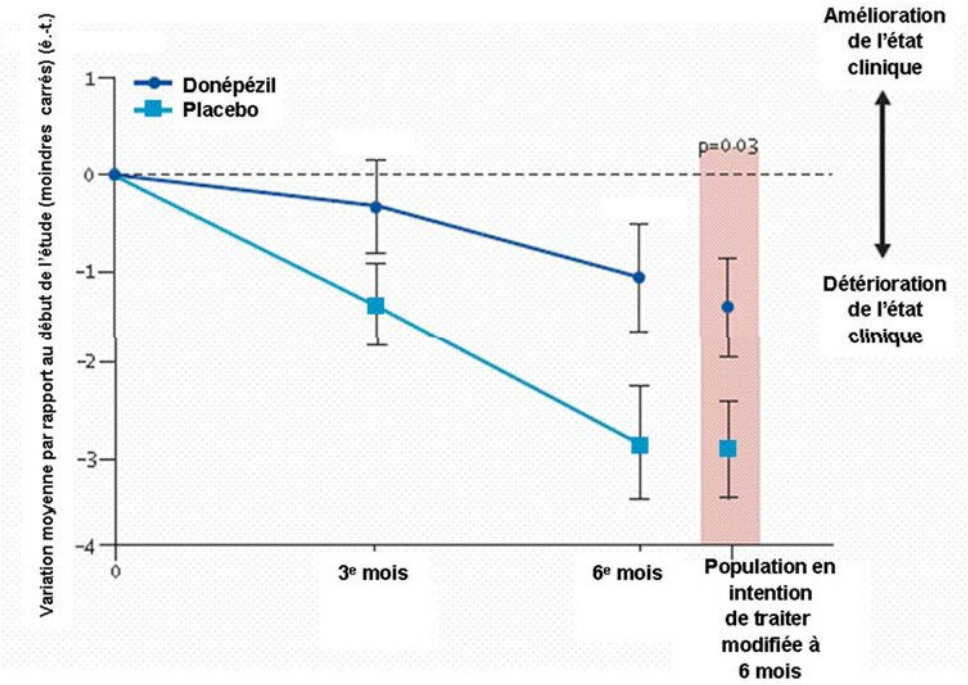
La figure 4 illustre l'évolution de la variation du score SIB sur 6 mois par rapport au début de l'étude, dans les deux groupes de traitement. À 6 mois (RADO), la différence moyenne au chapitre de la variation des scores SIB entre les patients traités par le chlorhydrate de donépézil et les patients sous placebo se chiffrait à 5,7 unités. Le traitement par le chlorhydrate de donépézil était statistiquement supérieur au placebo (p = 0,008).

Figure 4 Évolution de la variation du score SIB du début de l'étude à la 24e semaine



La figure 5 illustre l'évolution de la variation des scores à l'échelle ADCS-ADL-severe, du début de l'étude au 6e mois, chez les patients dans les deux groupes de traitement. Bien qu'on ait observé un déclin des activités de la vie quotidienne dans les deux groupes de traitement à la 24e semaine (RADO), la différence moyenne entre les patients traités par le chlorhydrate de donépézil et les témoins au chapitre de la variation des scores à l'échelle ADCS-ADL-severe a atteint 1,7 unité. Le traitement par le chlorhydrate de donépézils'est révélé statistiquement supérieur au placebo (p = 0,029).

Figure 5 Évolution de la variation du score à l'échelle ADCS-ADL-severe du début de l'étude à la 24e semaine



Étude 231 – Étude de 24 semaines chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère : Cet essai comparatif avec placebo et répartition aléatoire mené en double insu pendant 24 semaines portait sur 302 patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère; les patients devaient être ambulatoires ou aller à l'hôpital par l'intermédiaire d'une maison de soins infirmiers. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo, une dose faible du chlorhydrate de donépézil ou une dose élevée du chlorhydrate de donépézil. Dans le groupe recevant la faible dose, on a administré une dose de 3 mg/jour pendant les 2 premières semaines, après quoi on a fait passer la dose à 5 mg/jour. Dans le groupe recevant la dose élevée, on a administré 3 mg/jour pendant les 2 premières semaines, puis 5 mg/jour pendant 4 semaines et, à partir de la 6e semaine, on a fait porter la dose à 10 mg/jour. Les patients étaient âgés de 53 à 98 ans, l'âge moyen étant de 78,2 ans. Les participants se répartissaient comme suit sur le plan de la race : 100 % d'Asiatiques.

Les paramètres d'évaluation co-primaires de cette étude étaient les variations des scores à la SIB et à l'échelle CIBIC-Plus entre le début de l'étude et la 24e semaine. Les résultats sont présentés pour l'AIT-RADO.

La différence moyenne entre les groupes traités par le chlorhydrate de donépézil et les patients sous placebo au chapitre de la variation des scores SIB à la 24e semaine (RADO) a atteint 6,7 unités dans le groupe recevant **le chlorhydrate de donépézil** à raison de 5 mg/jour et 8,9 unités dans le groupe recevant du chlorhydrate de donépézil à raison de 10 mg/jour. Le traitement par le chlorhydrate de donépézil était statistiquement supérieur au placebo ($p < 0,001$).

À l'échelle CIBIC-Plus, le pourcentage de patients ayant présenté une amélioration ou une absence de changements a été plus élevé parmi les patients traités par le chlorhydrate de donépézil que chez les témoins, tandis que le pourcentage de patients dont l'état s'est détérioré a été plus élevé chez les patients recevant le placebo. La différence sur le plan de la distribution des scores a été statistiquement significative dans le groupe recevant la dose de 10 mg ($p = 0,003$), mais pas dans celui recevant la dose de 5 mg ($p = 0,15$).

Étude 315 – Étude de 24 semaines chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère : Cet essai comparatif avec placebo et répartition aléatoire, d'une durée de 24 semaines et mené en double insu, portait sur 343 patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère qui habitaient dans la collectivité ou dans une résidence avec assistance pour personnes âgées. Chez les patients répartis au hasard pour recevoir le chlorhydrate de donépézil, on a amorcé le traitement à la dose de 5 mg/jour pendant 6 semaines, après quoi on pouvait faire passer la dose à 10 mg/jour, si le médecin le jugeait nécessaire. Les patients étaient âgés de 58 à 97 ans, l'âge moyen étant de 78,0 ans. Les participants se répartissaient comme suit sur le plan de la race : 76,9 % de race blanche, 11,7 % de race noire, 9,9 % d'Hispaniques et 1,5 % de races diverses.

Les paramètres d'évaluation co-primaires de cette étude étaient les variations des scores SIB et des scores à l'échelle CIBIC-Plus du début de l'étude à la 24^{e} semaine. Les résultats de l'AIT-RADO sont présentés.

À la fin de la période de traitement de 24 semaines, 86 % des patients traités par le chlorhydrate de donépézil recevaient la dose de 10 mg.

La différence moyenne au chapitre des scores SIB à la 24^{e} semaine (RADO) (5,3 unités) indique que le traitement par le chlorhydrate de donépézil était statistiquement supérieur au placebo (p = 0,0001).

À l'échelle CIBIC-Plus, la différence sur le plan de la distribution des scores était en faveur du chlorhydrate de donépézil (c.-à-d., un pourcentage plus élevé de patients traités par le chlorhydrate de donépézil ont présenté une amélioration ou une absence de changement de leur état et une plus grande proportion de patients recevant le placebo ont présenté une détérioration de leur état), mais la différence n'était pas statistiquement significative.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, croisée et à dose unique, portant sur les comprimés d'ACH-Donepezil 10 mg (Accord Healthcare Inc.) et sur les comprimés d'^{Pr}Aricept® 10 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée auprès de sujets adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative de 20 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Donépézil (1 x 10 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC_{0-72} (ng•h / mL)	415,69 424,90 (23,0%)	419,11 427,33 (21,2%)	99,0%	96,31-101,86%
Cmax (ng / mL)	18,68 19,52 (31,4%)	17,68 18,21 (25,5%)	105,5%	97,16-114,47%
Tmax[3] (h)	2,00 (1,00– 5,00)	2,00 (1,00 – 5,00)		

[1]ACH-Donepezil (chlorhydrate de doépézil), comprimé, 10 mg (Accord Healthcare Inc.)
[2 Pr]Aricept® (chlorhydrate de donépézil), comprimé, 10 mg (Pfizer Canada Inc.)
[3]Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement.
En raison de la demi-vie d'élimination prolongée de [nom de l'analyte], l'ASCl et la T½ n'ont pas pu être calculées avec exactitude à partir des données obtenues dans le cadre de cette étude.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

ÉTUDES PRÉCLINIQUES

Les études de pharmacologie en laboratoire indiquent que le chlorhydrate de donépézil est un inhibiteur réversible de l'AChE in vitro, dont la sélectivité pour cette dernière par rapport à la butyrylcholinestérase (BuChE) est proportionnelle à la dose, et qu'il fait augmenter la concentration cérébrale de l'ACh in vivo. En outre, on a démontré qu'il entraîne une amélioration des comportements faisant appel à la faculté d'apprentissage et à la mémoire chez les rongeurs qui présentent un dysfonctionnement cholinergique d'origine médicamenteuse ou lésionnelle touchant le système nerveux central.

Toxicologie générale

Toxicité aiguë chez le rat et la souris

Administration rapide par voie orale et par injection i.v. chez la souris et le rat**			
Voie d'administration	**Espèce**	**Sexe**	**DL_{50} (mg/kg)**
orale	souris	M	45,2 *
orale	souris	F	48,1 *
orale	rat	M	36,9 +
orale	rat	F	32,6 +
bolus i.v.	souris	M	3,7 *
bolus i.v.	souris	F	4,8 *
bolus i.v.	rat	M	8,0 +
bolus i.v.	rat	F	7,6 +

L'administration de doses égales ou supérieures à 29,6 mg/kg par voie orale et à 3,5 mg/kg par voie i.v. a été létale pour les souris. Chez le rat, les doses létales ont été respectivement de 28,9 mg/kg et de 7,7 mg/kg. Chez les souris, la mort s'est produite dans les 30 minutes qui ont suivi l'administration; chez les rats, elle s'est produite en moins de 2 heures après l'administration orale, sauf chez quelques animaux qui ont pris jusqu'à 3 jours pour mourir. La plupart des morts observées après l'administration i.v. se sont produites en 30 minutes, sauf quelques-unes qui ont pris jusqu'à 2 heures. Avant la mort des rats et des souris, on a observé les signes de toxicité suivants : réduction des mouvements spontanés, procubitus, démarche chancelante, larmoiement (parfois rouge chez le rat), convulsions cloniques, hypoventilation et ptyalisme. Chez les rats, on a également observé les signes de toxicité suivants : tremblements, myosis et baisse de la température corporelle de surface. On a aussi observé ces signes chez les animaux

survivants ayant reçu les doses les plus élevées et, à l'exception des convulsions cloniques chez les rats, on les a observés également chez certains des animaux ayant reçu les doses inférieures, bien qu'à une fréquence et à un degré d'intensité plus faibles. Chez les souris survivantes, tous les signes visibles de toxicité ont disparu en l'espace de 24 heures après l'administration de la dose. Chez les rats survivants, les signes ont disparu dans les 5 jours suivant l'administration orale, alors qu'ils ont disparu généralement en 24 heures après l'administration i.v.; toutefois, chez quelques rats survivants ayant reçu les plus fortes doses, les signes ont persisté durant près de 3 jours.

On a observé une réduction brève mais marquée du poids chez les souris quelques jours après l'administration orale de 44,4 mg/kg et l'administration i.v. de 4,6 mg/kg. Tous les groupes de rats traités par voie orale ont maigri, ainsi que certains des groupes ayant reçu une dose i.v. de 5,9 mg/kg ou plus. Chez les rats et les souris, les variations de poids ont coïncidé avec une modification de la prise d'aliments.

À l'autopsie, on a observé des pétéchies dans les poumons de tous les animaux morts, qu'ils aient reçu le médicament par la voie orale ou la voie i.v. Ces signes s'expliquent par l'hypoxie causée par la paralysie respiratoire. On a observé d'autres pétéchies sur la muqueuse de l'estomac d'une souris morte après l'administration orale de 150 mg/kg, ainsi que chez des rats traités par voie orale. À l'exception des pétéchies à l'estomac, toutes les anomalies observées correspondent aux effets connus des inhibiteurs de la ChE. Chez les animaux sacrifiés à la fin de la période d'observation, l'autopsie n'a révélé aucune altération pathologique.

Toxicité subaiguë chez la souris

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Administration durant 2 semaines dans les aliments chez la souris					
souris Crj : CD-1	orale (aliments)	0 90 180 360	10/sexe	2 semaines	L'administration d'E2020 à raison de 90 et de 180 mg/kg n'a pas affecté la survie. Tous les animaux ayant reçu 360 mg/kg sont morts avant la date prévue du sacrifice : 2 mâles et 3 femelles durant la 1re semaine; tous les

					autres, la 2e semaine. Des fasciculations ont été le seul prodrome avant la mort. L'administration d'E2020 a entraîné un amaigrissement proportionnel à la dose et statistiquement significatif à toutes les doses administrées. Le 13e jour, les poids moyens des mâles dans les groupes à 90 et à 180 mg/kg étaient inférieurs de 8 % et de 31 % respectivement et ceux des femelles, de 4 % et de 22 % respectivement, par rapport aux témoins. Durant la 2e semaine, la prise d'aliments chez les mâles recevant 90 ou 180 mg/kg s'est révélée inférieure de 6 % et de 37 % respectivement, et celle des femelles, de 7 % et de 39 %, comparativement à celle des témoins. Par conséquent, l'amaigrissement était causé tant par une baisse de la prise d'aliments (laquelle pourrait être due à leur faible sapidité) que par la toxicité d'E2020. À l'autopsie, on n'a décelé aucune anomalie associée à l'administration d'E2020. DSE indéterminée DMAE : 90 mg/kg/jour
Administration durant 13 semaines dans les aliments pour étude de toxicocinétique chez la souris					
souris Crl : CD-1 (ICR)BR	orale (aliments)	0 15 30 60 90	Étude principale: 10/sexe; Étude sec. : 8/sexe (témoins) 36/sexe	13 semaines	L'administration d'E2020 n'a pas affecté la survie. Toutes les anomalies décelées à l'examen quotidien hors cage ainsi qu'à l'examen physique hebdomadaire par observation de l'animal en cage, de même que les observations macroscopiques à l'autopsie étaient fortuites et sans lien avec E2020. Chez les mâles ayant reçu 60 ou 90 mg/kg, on a observé une hausse statistiquement significative et proportionnelle à la dose du poids relatif (glandes vs corps et glandes vs cerveau) et absolu des surrénales. Cependant, on n'a décelé aucune cause visible au microscope pour expliquer cette hausse. L'analyse statistique par rapport aux témoins a révélé une baisse notable du poids corporel absolu moyen des mâles ayant reçu 30 mg/kg, les 4e et 5e semaines; 60 mg/kg, les 2e, 4e et 5e semaines; 90 mg/kg, de la 2e à la 4e semaine et enfin, chez les femelles ayant reçu 90 mg/kg, de la 2e à la 4e semaine. Cependant, de la 6e à la 13e semaine, le poids moyen des animaux ayant reçu E2020 ne s'est pas révélé statistiquement différent de celui des animaux

					témoins. DSE > 30 mg/kg/jour DMT > 90 mg/kg/jour

Toxicité subaiguë chez le rat

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N[BRE] D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Étude de 13 semaines chez le rat					
rat Sprague-Dawley	Oral (gavage)	0 10 20 0,3 1 3	20/sexe 12/sexe	13 sem.	À la fin des 13 semaines, 8 rats sur 20 par sexe du groupe témoin et des groupes à 10 et à 20 mg/kg ont été gardés en observation sans traitement durant 5 semaines de plus pour évaluer la récupération. Un mâle et 3 femelles du groupe à 20 mg/kg et 4 femelles du groupe à 10 mg/kg sont morts entre les 29e et 89e jours. Les animaux sont morts immédiatement après l'administration sauf un, qui est mort 20 minutes plus tard. On a pris note des signes périphériques de stimulation cholinergique chez les animaux recevant 3 mg/kg et plus. À 3 mg/kg, on a noté des fasciculations chez 3 rats à diverses reprises durant les 8 premiers jours et on a observé du myosis chez 2 animaux. Ces signes ont disparu en 24 heures après l'administration. Après 8 jours, on ne décelait plus de signes périphériques dans ce groupe, ce qui veut dire qu'il se produit une adaptation aux effets du médicament. On a observé des fasciculations, une baisse d'activité, du myosis, du ptyalisme et du larmoiement chez les animaux des groupes à 10 et à 20 mg/kg/jour. À l'exception du ptyalisme dans le groupe à 20 mg/kg, tous ces signes ont disparu en 24 heures. Dans le groupe à 10 mg/kg, la fréquence du myosis et des fasciculations a diminué avec le temps, alors que le ptyalisme a été plus marqué au cours de la dernière moitié du traitement. Les cas de baisse de l'activité ont été sporadiques. On n'a observé aucun signe périphérique durant la phase de récupération. On a noté une suppression du gain pondéral proportionnelle à la dose chez les animaux recevant 10 ou 20 mg/kg. Durant cette même phase, on a

					observé un gain pondéral supérieur chez les animaux traités, comparativement aux témoins. La natriurie des urines recueillies entre 4 et 23 heures après l'administration s'est révélée inférieure chez les mâles à toutes les doses; la kaliurie et la chlorurie ont également diminué chez les mâles recevant 10 mg/kg. Chez les femelles recevant 10 ou 20 mg/kg, on a constaté une légère baisse de l'excrétion du sodium, du potassium et du chlore. À la fin de la phase de récupération, on ne décelait plus aucun effet sur les électrolytes urinaires. <u>Observations macroscopiques à l'autopsie</u> : Chez les mâles recevant 10 ou 20 mg/kg, on a observé un œdème modéré de la muqueuse gastrique (portion cardiaque de l'estomac). On a décelé une hausse de poids des glandes sous-maxillaires chez les 2 sexes à 10 et à 20 mg/kg; à la fin de la phase de récupération, cette hausse avait disparu. <u>Observations histopathologiques</u> : On a observé une hypertrophie du lobe intermédiaire de l'hypophyse chez 7 des 21 animaux du groupe à 20 mg/kg. Chez les animaux recevant 3 mg/kg ou plus, on a constaté une hypertrophie des cellules acineuses des glandes sous-maxillaires. On a noté une hausse modérée de l'œdème de la sous-muqueuse gastrique (portion cardiaque) chez les rats ayant reçu 10 ou 20 mg/kg. À la fin de la phase de récupération, on ne décelait plus de changement histopathologique dans l'hypophyse ni dans les glandes sous-maxillaires; on a décelé un œdème modéré dans la portion cardiaque de l'estomac chez 2 rats recevant 10 mg/kg et chez 1 rat recevant 20 mg/kg. DSE = 1 mg/kg/jour

Toxicité subaiguë chez le chien

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Étude de 13 semaines chez le chien beagle					

chien beagle (8 mois)	orale	0 0,3 1 3 8 (réduit à 6 à cause d'un taux élevé de mortalité)	3/sexe/ groupe	13 sem.	On a noté 5 morts dans le groupe à 8 mg/kg. Un chien est mort 7 heures après la 1re dose et 4 autres (y compris 1 chien agonisant qu'on a achevé) sont morts 3 à 24 heures après la 2e dose. Tous ces animaux ont présenté les signes suivants : ptyalisme, fasciculations, tremblements et convulsions, qui sont apparus dans l'heure suivant l'administration, sauf les convulsions observées chez un chien 6 heures après l'administration. Dans le même groupe, on a noté des selles molles ou glaireuses chez 3 chiens et du myosis chez 1 chien. Parmi les animaux morts avant la date prévue du sacrifice, on n'a pu effectuer une analyse sanguine que chez le chien achevé à l'état agonisant. Les résultats ont démontré une hausse des taux de phosphatase alcaline, de leucine-aminopeptidase, de gamma-glutamyl-transpeptidase, d'ALAT, d'ASAT, de CK, de LDH, de la bilirubinémie totale et de l'azotémie, ainsi qu'une baisse de la glycémie. La plupart de ces anomalies pouvaient s'expliquer par les lésions musculaires dues aux fasciculations, tremblements et convulsions. On n'a décelé aucune altération histopathologique dans le foie. Dans le rein, de légers dépôts calciques dans les papilles rénales et une légère nécrose de l'épithélium des tubes distaux ont été les seules altérations observées. L'examen microscopique a permis de déceler des hémorragies sous-endocardiques et une dégénérescence des myofibrilles dans la paroi ventriculaire gauche, dans le muscle papillaire et dans le septum. Ces altérations sont attribuables à l'hypoxie et à l'ischémie aiguës causées par l'hypoventilation ou par la libération de catécholamines provoquée par les fasciculations, les tremblements et les convulsions. On peut donc affirmer que les signes et les résultats d'analyse s'expliquent par une trop forte inhibition de l'acétylcholinestérase qui a entraîné la mort. Tous les autres animaux ont terminé l'étude vivants. On a observé des signes périphériques comme des tremblements et des fasciculations à partir de la dose de 3 mg/kg. Ces signes sont apparus peu après l'administration pour se résorber en l'espace de 24 heures. On a

					observé également des cas sporadiques de selles glaireuses parmi les chiens ayant reçu 3 mg/kg, ainsi que du myosis à 3 reprises durant les 7 premiers jours chez 1 chien recevant 3 mg/kg. La fréquence de ces signes avait grandement diminué dès la 3e semaine, ce qui laisse présumer que l'organisme finit par s'habituer aux effets périphériques du chlorhydrate de donépézil. Le poids des animaux et leur alimentation n'ont pas changé. Les examens oculaires, les électrocardiogrammes ainsi que les analyses du sang et de l'urine n'ont révélé aucune anomalie attribuable au chlorhydrate de donépézil. Les enzymes qui métabolisent les médicaments n'ont pas été altérées non plus. On n'a noté aucune anomalie macroscopique à l'autopsie, ni d'altération visible au microscope attribuable au chlorhydrate de donépézil. Contrairement aux animaux morts, les survivants aux 2 premières doses de 8 mg/kg, affectés par la suite aux groupes à 3 ou à 6 mg/kg pour terminer l'étude, n'avaient aucune anomalie histopathologique du cœur. À part quelques anomalies biochimiques observées chez 1 femelle achevée à l'état agonisant, toutes les anomalies relevées sont compatibles avec les effets prévus d'un traitement par un inhibiteur de la cholinestérase. La dose sans effet du chlorhydrate de donépézil administré par voie orale s'est chiffrée à 1 mg/kg/jour chez le chien.

Toxicité à long terme chez le rat

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	NBRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Étude de 12 mois chez le rat					
rat Charles-River CD®	orale (gavage)	0 1,0 3,0 10	40/sexe	12 mois	Mortalité : 20 mâles et 10 femelles sont morts, ont été tués accidentellement ou ont été achevés à l'état agonisant. Ces morts ne sont pas attribuables au médicament, étant donné qu'elles sont réparties également entre les groupes. On a observé du myosis chez tous les groupes

					traités. La fréquence du ptyalisme s'est révélée légèrement supérieure chez les animaux recevant la plus forte dose (10 mg/kg) au cours des 30 premières semaines. On a noté des fasciculations chez les femelles recevant la plus forte dose, mais cet effet avait disparu à la fin de la période de 12 mois. On a observé une baisse de poids attribuable au médicament chez les animaux recevant la plus forte dose. Chez ces mêmes animaux, à partir de la 7e semaine chez les mâles et de la 17e semaine chez les femelles, on a observé un poids moyen inférieur à celui des témoins. Après 53 semaines, la baisse se chiffrait à 11 % chez les mâles et à 15 % chez les femelles. D'après cette observation, la dose non toxique du chlorhydrate de donépézil se situait à 3 mg/kg/jour à l'issue de cette étude. <u>Analyse d'urine</u> : On a observé un effet sporadique sur la courbe d'excrétion diurne des électrolytes. Toutefois, après 6 et 12 mois, la courbe d'excrétion urinaire des électrolytes durant 24 heures n'a révélé aucune anomalie sous l'effet du médicament. <u>Histopathologie</u> : À l'autopsie, l'examen macroscopique n'a pas révélé d'altération liée au traitement. On a décelé une hausse statistiquement significative du poids des glandes salivaires chez les rats ayant reçu la plus forte dose après 6 et 12 mois; toutefois, l'examen histopathologique des mêmes glandes n'a révélé aucune anomalie. On a noté des différences entre les groupes traités et les témoins quant au poids absolu des organes et du corps, et du rapport des poids organe/corps, mais ces variations se sont révélées compatibles avec les variations du poids corporel et elles ne seraient pas attribuables à l'inhibition des cholinestérases. D'après la baisse marquée du poids corporel chez les animaux recevant la plus forte dose, la dose non toxique du chlorhydrate de donépézil administré par voie orale durant 12 mois s'est située à 3 mg/kg/jour à l'issue de cette étude.

Toxicité à long terme chez le chien

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N^BRE D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Étude de 12 mois chez le chien beagle					
chien beagle	orale	0 0,6 2,0 5	6/sexe/ groupe	2/sexe pendant 6 mois 4/sexe pendant 12 mois	Mortalité : Une femelle du groupe témoin est morte le 11e jour de l'étude de causes non reliées au traitement; tous les autres animaux ont survécu jusqu'à la date prévue du sacrifice. On a observé du ptyalisme lié au traitement dans tous les groupes traités. Du larmoiement (plus souvent chez les mâles), des tremblements ou de l'hyperactivité (plus souvent chez les femelles) ont été notés dans les groupes recevant les doses moyenne et forte. On a aussi remarqué sporadiquement de l'hyperactivité dans le groupe ayant reçu la plus faible dose. La prise d'aliments des animaux recevant la plus forte dose a été statistiquement plus basse que celle des témoins durant la 1re semaine. Il n'y a pas eu d'autre effet statistiquement significatif en rapport avec la prise d'aliments quel que soit le groupe pendant le reste de l'étude. La consommation d'eau des chiens recevant la plus forte dose a été plus basse que celle du groupe témoin lors de l'examen préalable à l'expérimentation et à tous les intervalles d'évaluation. Les différences de consommation d'eau entre les femelles recevant la plus forte dose et celles du groupe témoin se sont révélées comparables avant et pendant l'étude. La consommation d'eau des mâles recevant la plus forte dose a été inférieure à la consommation du groupe témoin de 39 à 46 % pendant le traitement, et de 21 % avant l'étude. Ces différences se sont révélées statistiquement significatives après 3 et 6 mois, mais pas après 9 et 12 mois. Cette observation laisse présumer que la dose de chlorhydrate de donépézil de 5,0 mg/kg/jour a un effet sur la consommation d'eau du chien mâle. Analyse d'urine : Le volume des urines et l'excrétion des électrolytes chez les mâles ayant reçu les doses moyenne et forte et chez les femelles ayant reçu la plus forte dose ont été inférieurs à ceux des témoins à la plupart des

					intervalles d'évaluation. Cette observation laisse présumer que le chlorhydrate de donépézil a un effet sur le volume des urines et l'excrétion des électrolytes. <u>Histopathologie</u> : On a noté peu de différences statistiquement significatives au chapitre des paramètres hématologiques et biochimiques entre les groupes traités et témoin. Les différences observées se sont révélées inconstantes, dans les limites normales, et elles n'ont pas été attribuées à l'administration du chlorhydrate de donépézil. La dose non toxique du chlorhydrate de donépézil s'est située à 5,0 mg/kg/jour à l'issue de cette étude.

Génotoxicité

ÉTUDE	ESPÈCE OU CELLULE ÉVALUÉE	DOSE	VOIE D'ADMIN.	OBSERVATIONS PRINCIPALES
<u>Épreuve d'Ames</u> Épreuve d'Ames : modifiée	*Salmonella typhimurium*, souches TA1535, TA1537, TA98 et TA100 *E. coli* WP2/U.V. A	jusqu'à 500 mg/gélose > 500 mg/gélose	in vitro in vitro	Aucun effet mutagène Aucun effet mutagène; on a noté toutefois une inhibition de la croissance de toutes les souches.
Analyse cytogénétique du potentiel clastogène : dosage in vitro des aberrations chromosomiques	fibroblastes de poumon de hamsters chinois avec ou sans activation métabolique	sans activation : 3,1 – 50 mg/mL avec activation : 11,3 – 270 mg/mL	in vitro in vitro	On n'a décelé aucune aberration chromosomique. Jusqu'à la dose de 90 mg/mL inclusivement, aucune aberration chromosomique ne s'est produite. À 180 et à 270 mg/mL, la fréquence des aberrations chromosomiques a augmenté de façon proportionnelle à la dose en présence de mélange S9. En l'absence de ce mélange, la fréquence a augmenté à la dose de 180 mg/mL, mais à la dose de 270 mg/mL, l'effet toxique sur les cellules a

				empêché toute évaluation, ce qui démontre l'effet protecteur du mélange S9 sur les cellules.
Test du micronoyau	Souris (Crj : - CD-1 ICR)	2,5 mg/kg 5,0 mg/kg 10 mg/kg dose unique ou doses multiples (4 jours) (d'après une étude où 20 ou 40 mg/kg ont été mortels)	orale (gavage)	On n'a mis en évidence aucun effet clastogène dans ce modèle in vivo. Le taux de cellules à micronoyaux parmi les groupes (dose unique ou doses multiples) n'a pas différé de façon notable du taux observé parmi les témoins.

Cancérogénicité

On a effectué des études de cancérogénicité sur des souris et des rats, au cours desquelles les animaux ont été observés durant toute leur vie. On n'a observé aucun signe d'effet cancérigène lorsqu'on a administré du chlorhydrate de donépézil à des souris et à des rats par le biais de leur ration alimentaire, pendant au moins 88 semaines, à des doses pouvant atteindre 180 mg/kg/jour dans le cas des souris et pendant au moins 104 semaines, à des doses pouvant atteindre 30 mg/kg/jour dans le cas des rats.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

ESPÈCE	VOIE D'ADM.	DOSE (mg/kg/jour)	N^{BRE} D'ANIMAUX PAR DOSE	DURÉE	OBSERVATIONS
Étude de reproduction et tératologie chez le rat – 2^{e} volet					
rat (S1c : SD SPF)	orale (gavage)	0 1 4 16	36 fem.	4 groupes de 36 femelles accouplées, traitées du 7^{e} au 17^{e} jour de gestation, soit durant la phase d'organo-genèse fœtale	**Femelles gravides** : À raison de 4 et de 16 mg/kg/jour, on a observé du myosis (2 heures après l'administration), et d'autre part un gain pondéral moyen et un taux d'alimentation nettement inférieurs à ceux des témoins. Après la dose de 16 mg, on a observé des fasciculations, du larmoiement et du ptyalisme. On a noté également une baisse du poids du placenta. Les signes ont disparu le 18^{e} jour; il n'y a eu aucune mortalité. **Fœtus et ratons** : À la dose de 16 mg/kg/jour, le poids des fœtus s'est révélé nettement inférieur à celui des témoins. On n'a observé aucun effet sur la survie ni sur la proportion des 2 sexes. On n'a pas constaté non plus d'effet tératogène. On a cependant relevé des communications interventriculaires se répartissant comme suit : 1 (groupe

					témoin); 0 (1 mg/kg); 1 (4 mg/kg) et 5 (16 mg/kg). Un raton mort-né d'une femelle qui avait reçu 4 mg/kg de donépézil présentait plusieurs malformations y compris une communication interventriculaire. On n'a pas évalué les effets sur les ratons après l'exposition au médicament durant la troisième période de gestation ni au début de la vie extra-utérine. Dose sans effet : Toxicité maternelle : 1 mg/kg/jour Reproduction : 4 mg/kg/jour chez les femelles 4 mg/kg/jour chez les fœtus > 16 mg/kg/jour chez les ratons

Tératologie chez le lapin – 2e volet					
lapins blancs japonais SPF	orale (gavage)	0 1 3 10	16 fem.	4 groupes de 16 femelles; traitées du 6e au 18e jour de gestation, soit durant la phase d'organo-genèse fœtale	**Femelles** : Après 16 jours, on a achevé une femelle agonisante du groupe à 10 mg/kg/jour, à cause de la dislocation d'une vertèbre lombaire. À la même dose, on a observé une suppression du gain pondéral, suivie d'une hausse marquée du 20e au 28e jour suivant l'arrêt du traitement. On a observé également une baisse marquée de la prise d'aliments les 8e et 10e jours. Le traitement par le chlorhydrate de donépézil n'a pas eu d'effet sur le nombre de corps jaunes, de nidations, de morts ou de résorptions de fœtus ni sur le nombre de fœtus vivants. On n'a fait aucune observation notable à l'autopsie et il n'y a pas eu de mort. **Fœtus** : Le chlorhydrate de donépézil n'a eu aucun effet sur la survie et la croissance intra-utérines. On n'a décelé aucun signe d'effet tératogène ou embryotoxique. Dans le groupe à 3 mg/kg/jour, le nombre de fœtus chez qui une artériole inconstante naissait de la bifurcation entre l'artère carotide commune gauche et le tronc brachio-céphalique s'est révélé nettement plus élevé que chez les témoins. Dans le groupe à 10 mg/kg/jour, le nombre de sternèbres ossifiées s'est révélé nettement plus élevé que chez les témoins, mais on n'a décelé aucune différence significative entre les témoins et les animaux traités quant au nombre de phalanges ou de vertèbres sacrées ou caudales ossifiées. Dose sans effet : Toxicité maternelle : 3 mg/kg/jour Reproduction : 10 mg/kg/jour chez les fœtus

Toxicologie particulière

Étude sur la physicodépendance chez des rats mâles d'une durée de 7 semaines

On a évalué le risque de dépendance au chlorhydrate de donépézil chez des rats mâles en le comparant au risque associé à la codéine, au phénobarbital et à un excipient (eau).

Chez les rats du groupe E-2020-L, on a commencé par administrer 6 mg/kg, 2 fois par jour (f.p.j.); on a augmenté cette dose toutes les semaines de 3 mg/kg, jusqu'à 18 mg/kg, 2 f.p.j. Les animaux du groupe chlorhydrate de donépézil-H ont d'abord reçu 10 mg/kg, 2 f.p.j.; on a augmenté la dose par paliers de

4 mg/kg chaque semaine, jusqu'à 26 mg/kg, 2 f.p.j. On a amorcé l'administration de la codéine à raison de 10 mg/kg, 2 f.p.j., dose que l'on a augmentée par paliers de 10 mg/kg chaque semaine pour finalement atteindre la dose de 50 mg/kg, 2 f.p.j. On a amorcé l'administration du phénobarbital à raison de 15 mg/kg, 2 f.p.j., dose que l'on a augmentée par paliers de 15 mg/kg chaque semaine pour atteindre 75 mg, 2 f.p.j.

Selon les données recueillies durant la période d'observation qui a suivi l'arrêt de l'administration du médicament, rien ne permet de croire qu'il existe un risque de créer une dépendance au chlorhydrate de donépézil. Le chlorhydrate de donépézil n'a pas pu remplacer la codéine ni le phénobarbital chez les rats rendus dépendants de ces médicaments. À l'issue de cette étude, le chlorhydrate de donépézil n'a pas créé de pharmacodépendance.

On n'a décelé aucun signe notable de pharmacodépendance à l'issue de l'épreuve d'évaluation du risque de dépendance, de l'épreuve de substitution du chlorhydrate de donépézil, ni de l'épreuve à la naloxone.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SUPPORT

1. Aricept ® (chlorhydrate de donépézil) Comprimés à 5 mg et à 10 mg, numéro de contrôle 288646, Monographie de produit, Pfizer Canada, Inc. (5 décembre, 2024).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]ACH-DONEPEZIL

comprimés de chlorhydrate de donépézil

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ACH-DONEPEZIL** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ACH-DONEPEZIL** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on ACH-DONEPEZIL?

On utilise ACH-DONEPEZIL chez les adultes pour le traitement des symptômes de la démence légère, modérée ou sévère causée par la maladie d'Alzheimer.

Comment ACH-DONEPEZIL agit-il?

Une substance chimique appelée « acétylcholine » est présente en faible quantité dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Or, il semble que la mémoire et d'autres fonctions mentales dépendent de cette substance. ACH-DONEPEZIL aide à bloquer la destruction de l'acétylcholine, et donc à en augmenter la quantité dans le cerveau. Il peut ainsi contribuer à atténuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Il est important de rappeler qu'ACH-DONEPEZIL traite les symptômes, mais ne guérit pas la maladie.

Quels sont les ingrédients d'ACH-DONEPEZIL?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de donépézil

Ingrédients non médicinaux : monohydrate de lactose, amidon de maïs, hydroxypropyl cellulose faiblement substituée, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hypromellose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane et le talc. En outre, le comprimé contient 10 mg de jaune d'oxyde de fer, comme agent de coloration.

ACH-DONEPEZIL se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

L'ACH-Donepezil est présenté en comprimés. Les comprimés à 5 mg sont blancs et les comprimés à 10 mg sont jaunes.

N'utilisez pas ACH-DONEPEZIL dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au chlorhydrate de donépézil ou à l'un des autres ingrédients d'ACH-DONEPEZIL (*consultez la section* « Quels sont les ingrédients d'ACH-DONEPEZIL? »).
- Si vous êtes allergique aux dérivés de la pipéridine tels que la rifabutine, le méthylphénidate, le chlorhydrate de bipéridène, le trihexyphénidyle, la bupivacaïne et le chlorhydrate de paroxétine.

- Si vous avez déjà eu des problèmes cardiaques, par exemple une anomalie du rythme cardiaque.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ACH-DONEPEZIL, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous souffrez de la maladie du sinus ou d'autres troubles du rythme cardiaque;
- vous souffrez d'une maladie touchant le cœur et/ou les vaisseaux sanguins comme une maladie coronarienne ou l'insuffisance cardiaque congestive, ou vous avez fait une crise cardiaque récemment;
- vous avez déjà eu des troubles musculaires, par exemple des mouvements involontaires du corps, du visage ou des membres;
- vous avez présentement, ou avez déjà eu, des problèmes au foie ou aux reins;
- vous souffrez d'une maladie touchant les poumons, comme de l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique;
- vous avez déjà fait des crises d'épilepsie;
- vous vous êtes déjà évanoui(e);
- vous avez déjà eu un ulcère d'estomac ou si vous êtes exposé(e) à souffrir éventuellement de cette maladie – par exemple, si vous prenez des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de fortes doses d'acide acétylsalicylique (couramment appelé Aspirin^{MD});
- vous devez subir une intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie générale; veuillez aviser votre professionnel de la santé que vous prenez ACH-DONEPEZIL;
- vous faites de l'hypothyroïdie (votre thyroïde produit peu d'hormones), mais elle est traitée;
- vous présentez l'un des troubles héréditaires rares suivants (en effet, ACH-DONEPEZIL contient du lactose) :
    - intolérance au galactose;
    - déficit congénital en lactase;
    - malabsorption du glucose-galactose;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- vous avez 85 ans ou plus et avez un faible poids.

Autres mises en garde

Problèmes aux muscles : Si vous ressentez de la douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaires, que votre urine est foncée, que vous faites de la fièvre ou que vous vous sentez mal, informez-en votre professionnel de la santé **immédiatement**.

Conduite automobile et utilisation de machines : ACH-DONEPEZIL peut causer des étourdissements ou de la somnolence, surtout au début du traitement ou après une modification de la dose. Si vous éprouvez des étourdissements ou de la somnolence, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines et n'effectuez pas d'autres tâches qui demandent votre attention. Votre professionnel de la santé vous dira si vous pouvez conduire ou utiliser des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ACH-DONEPEZIL:

- autres médicaments comme ACH-DONEPEZIL, qui servent à traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer;
- médicaments appelés « anticholinergiques » (utilisés pour bloquer l'action de l'acétylcholine, une substance chimique présente dans le cerveau);
- médicaments appelés « bloquants neuromusculaires », comme la succinylcholine (utilisée pour relaxer les muscles);
- médicaments appelés « agonistes cholinergiques », comme le béthanéchol (utilisé pour stimuler la vessie);
- médicaments utilisés pour le traitement des troubles du rythme cardiaque comme la quinidine, l'amiodarone et le sotalol;
- médicaments contre la dépression, comme le citalopram, l'escitalopram et l'amitriptyline;
- médicaments utilisés pour le traitement des psychoses, comme la phénothiazine, le sertindole, le pimozide et la ziprasidone;
- certains antibiotiques, comme la clarithromycine, l'érythromycine, la lévofloxacine, la moxifloxacine et la rifampine;
- le kétoconazole (utilisé pour traiter les infections causées par un champignon);
- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (convulsions), comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital;
- la dexaméthasone, utilisée pour traiter l'inflammation;
- le métoclopramide, qui sert à traiter les problèmes d'estomac et de digestion;
- médicaments appelés « bêtabloquants », utilisés pour traiter les anomalies du rythme cardiaque.

Comment ACH-DONEPEZIL s'administre-t-il?

- Prenez ACH-DONEPEZIL exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Avalez les comprimés ACH-DONEPEZIL entiers, avec de l'eau.
- ACH-DONEPEZIL peut être pris avec ou sans aliments.
- Prendre ACH-DONEPEZIL à la même heure chaque jour peut vous aider à ne pas l'oublier.
- Si vous avez des problèmes de sommeil (p. ex., rêves anormaux, cauchemars ou insomnie), parlez-en à votre professionnel de la santé. Il pourrait vous conseiller de prendre ACH-DONEPEZIL le matin.

Dose habituelle

La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour, le matin ou le soir. Selon votre réponse et votre tolérance au traitement, votre professionnel de la santé pourrait augmenter votre dose. La dose maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité d'ACH-DONEPEZIL, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région ou Santé Canada, au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez de prendre une dose d'ACH-DONEPEZIL, prenez simplement la prochaine dose à l'heure prévue. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour savoir comment recommencer à prendre ACH-DONEPEZIL si vous avez oublié une dose plusieurs jours d'affilée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ACH-DONEPEZIL?

Lorsque vous prenez ACH-DONEPEZIL, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- insomnie (difficulté à dormir)
- rêves anormaux
- vomissements
- nausées
- diarrhée
- crampes musculaires
- fatigue
- anorexie (perte d'appétit)
- perte de poids
- fièvre
- maux de tête
- étourdissements
- courbatures
- chutes accidentelles
- ecchymoses (bleus), coupures
- besoin fréquent d'uriner
- infection des voies urinaires
- agressivité
- agitation
- hallucinations
- production excessive de salive

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
PEU FRÉQUENT			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) **:** fatigue, manque d'énergie, pâleur, faiblesse, essoufflement		√	
Dépression (tristesse persistante) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changements de l'appétit		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
ou du poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, des rassemblements, de la famille et des amis, baisse de la libido (désir sexuel), pensées de mort ou idées suicidaires			
Évanouissement		√	
Problèmes cardiaques (touchant le muscle, les valves ou le rythme du cœur) **:** douleur à la poitrine, malaise à la poitrine, tension artérielle élevée, rythme cardiaque irrégulier, battements cardiaques irréguliers (rapides ou lents), essoufflement, étourdissements, évanouissement			√
Convulsions (crises convulsives)			√
Ulcère gastrique et saignement gastro-intestinal : apparition de sang dans les selles ou les vomissements ou de selles noires et goudronneuses			√
RARE			
Rhabdomyolyse (destruction de tissu musculaire endommagé) : douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire, ou douleur articulaire accompagnée de fièvre ou d'urine très foncée sans cause apparente		√	
TRÈS RARE			
Syndrome malin des neuroleptiques : forte fièvre, rigidité musculaire prononcée, pouls ou battements de cœur irréguliers, transpiration, confusion, altération du niveau de conscience			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Symptômes extrapyramidaux : difficulté à maîtriser les mouvements du corps ou des membres qui peut se traduire par la raideur des membres, le tremblement des mains, des spasmes du corps, le roulement des yeux vers le haut, des réflexes exagérés, la production excessive de salive, difficulté à bouger librement			√
Augmentation de la libido, hypersexualité		√	
Problèmes au foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine anormalement foncée, nausées inexpliquées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons, douleur dans la partie haute du ventre, fatigue			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher			√
Syndrome de la tour de Pise (problème neurologique) : flexion anormale du corps et de la tête d'un côté due à des contractions musculaires involontaires		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez les comprimés ACH-DONEPEZIL dans un endroit frais (15 à 30 °C) et sec (à l'abri de l'humidité). Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ACH-DONEPEZIL:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.accordhealth.ca/fr/), ou peut être obtenu en composant le 1-866-296-0354.

Le présent feuillet a été rédigé par Accord Healthcare Inc.

3535 Boul. St-Charles, Suite 704

Kirkland, QC, H9H 5B9

Canada

Dernière révision : le 13 juin 2025