

Bruxelles, avril 2022

*Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS belge et de la Direction de la Santé luxembourgeoise en collaboration avec les titulaires d'autorisation de mise sur le marché*

**Communication directe aux professionnels de la santé**

**Médicaments contenant du donépézil : Nouvelles informations de sécurité en rapport avec des troubles de la conduction cardiaque incluant des torsades de pointe et un allongement de l'intervalle QT**

Cher professionnel de la santé,

En accord avec l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et la Direction de la Santé luxembourgeoise, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du donépézil souhaitent vous faire part de nouvelles informations de sécurité en rapport avec des troubles cardio-vasculaires qui ont été rapportés lors de l'utilisation du donépézil.

Ainsi, les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices des médicaments à base de donépézil seront mis à jour afin de refléter ces nouvelles informations de sécurité.

***Résumé***

- **Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsade de pointe ont été rapportés après la mise sur le marché en association avec le traitement par donépézil.**
- **La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents familiaux ou préexistants d'allongement de l'intervalle QTc.**
- **La prudence est recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant avec des médicaments qui affectent l'intervalle QTc ou qui induisent une bradycardie.**
- **La prudence est recommandée chez les patients présentant une pathologie cardiaque ou des troubles électrolytiques.**
- **Les patients à risque doivent faire l'objet d'une surveillance incluant un électrocardiogramme (ECG).**
- **les rubriques « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « 4.8 Effets indésirables » des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP), ainsi que les rubriques correspondantes des notices des médicaments à base de donépézil seront mises à jour afin de refléter ces nouvelles informations de sécurité**

***Informations générales sur la problématique de sécurité***

Le donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase (AChE). Dans la plupart des pays européens, le donépézil est indiqué dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la démence de type Alzheimer et est disponible à différents dosages dans des formulations orales solides.

Le risque d'effets cholinergiques sur la fréquence cardiaque est déjà connu et les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments à base de donépézil contiennent une mise en garde indiquant que les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent avoir des effets vagotoniques sur la fréquence cardiaque (p. ex. une bradycardie) et que la possibilité d'un tel effet peut être particulièrement important chez les patients présentant un syndrome de dysfonctionnement sinusal ou d'autres affections de la conduction cardiaque supra-ventriculaire telles que le bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire.

Les recommandations actuelles de mises à jour des RCP et notices des médicaments à base de donépézil sont le résultat d'une évaluation des données de post-commercialisation et de la littérature scientifique. En effet, plusieurs cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointe ont été rapportés en post-commercialisation et dans la littérature, pour lesquels il existe au moins une relation possible avec le donépézil, liée ou non à la bradycardie associée au donépézil. Un de-challenge positif a été rapporté dans de nombreux cas, ce qui indique une relation causale entre le donépézil et l'allongement de l'intervalle QT/la Torsade de Pointe, même si d'autres facteurs de risque sont présents.

Les RCP des médicaments à base de donépézil seront donc modifiés comme suit (les ajouts sont marqués en gras) :

#### RCP rubrique 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### *Affections cardio-vasculaires*

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

Certains rapports mentionnent des cas de syncope et de crise épileptique. A l'examen de tels patients, la possibilité d'un bloc cardiaque ou de troubles de la conduction sinusale doit être envisagée.

**Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsade de pointe ont été rapportés après la mise sur le marché (voir rubriques 4.5 et 4.8). La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents familiaux ou préexistants d'allongement de l'intervalle QTc, chez les patients traités par des médicaments modifiant l'intervalle QTc, ou chez les patients présentant une pathologie cardiaque préexistante pertinente (par exemple, insuffisance cardiaque non compensée, infarctus récent du myocarde, bradyarythmies) ou des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie). Une surveillance clinique (ECG) peut être nécessaire.**

#### RCP rubrique 4.5 : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

**Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsade de pointe ont été rapportés pour le donépézil. La prudence est recommandée lorsque le donépézil est utilisé en association avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, et une surveillance clinique (ECG) peut être nécessaire. Exemples :**

- **Antiarythmiques de classe IA (par exemple, la quinidine)**
- **Antiarythmiques de classe III (par exemple, l'amiodarone, le sotalol)**
- **Certains antidépresseurs (par exemple, le citalopram, l'escitalopram, l'amitriptyline)**
- **D'autres antipsychotiques (par exemple, les dérivés de la phénothiazine, le sertindole, le pimozide, la ziprasidone)**
- **Certains antibiotiques (par exemple, la clarithromycine, l'érythromycine, la lévofloxacine, la moxifloxacine)**

## RCP rubrique 4.8 : Effets indésirables

### Tableau récapitulatif des effets indésirables:

*Classe de systèmes d'organes 'Troubles cardiaques' :*

peu fréquent : Bradycardie

rare : Bloc sino-atrial ; bloc auriculo-ventriculaire.

**fréquence indéterminée : Tachycardie ventriculaire polymorphe incluant torsade de pointe; allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.**

*Classe de systèmes d'organes 'Lésions et intoxications' :*

commun : Accidents, **y compris chutes**

**Les rubriques correspondantes des notices des médicaments à base de donépézil seront mises à jour afin de refléter ces nouvelles informations de sécurité.**

### **Notification d'effets indésirables (pour la Belgique)**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de médicaments contenant du donépézil à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS [www.afmps.be](http://www.afmps.be). La « fiche de notification en version papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance –Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

### **Notification d'effets indésirables (pour le Luxembourg)**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de médicaments contenant du donépézil au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX - E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) - Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 87 ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments , 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) - Tél. : (+352) 247-85592.

Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

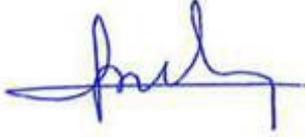
Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de médicaments contenant du donépézil peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance des sociétés concernées (Voir table 1).

### **Demande d'informations complémentaires**

Si vous avez des questions supplémentaires ou si vous souhaitez avoir des informations complémentaires, vous pouvez contacter le service d'information médicale des sociétés responsables mentionnées dans le tableau 1.

Veillez agréer, cher Professionnel de la santé, nos salutations distinguées.

**Ann Osselaere**  
Pharmaceutical Affairs Director  
EG nv/sa



**Joëlle Ameye**  
Pharmacovigilance Manager  
Teva Pharma Belgium NV/SA

p.o.



**Joachim Vandepitte**  
Country Head Patient Safety  
Sandoz nv/sa

i.o.v.

**Yves van de Veire**  
Director Regulatory Affairs BeNeLux  
KRKA



**Dr. Bharati Shivalkar MD, PhD, FESC**  
Country Medical Director  
Pfizer NV/SA BeLux



**Réginald Decraene**  
General Manager – Commercial  
Lead GDL  
Pfizer Luxembourg SARL



**Tableau 1:** Liste des titulaires et le représentant local, produits concernés, coordonnées

<b>Firme</b>	<b>Produit (Belgique)</b>	<b>Pharmacovigilance</b>	<b>Service d'information médicale</b>
EG nv/sa	Donepezil EG 5 mg comprimés pelliculés Donepezil EG 10 mg comprimés pelliculés	<a href="mailto:Phvig@eg.be">Phvig@eg.be</a> Tel: +32 2 479 78 78	<a href="mailto:Medical.information@eg.be">Medical.information@eg.be</a>
Teva Pharma Belgium NV/SA	Donepezil Teva 5 mg comprimés pelliculés Donepezil Teva 10 mg comprimés pelliculés Donepezil Teva 5 mg comprimés orodispersibles Donepezil Teva 10 mg comprimés orodispersibles	<a href="mailto:Safety.belgium@tevabelgium.be">Safety.belgium@tevabelgium.be</a> Tel: +32 3 820 73 73	<a href="mailto:Medinfo@arega.com">Medinfo@arega.com</a>
Sandoz	Donepezil Sandoz 5 mg comprimés pelliculés Donepezil Sandoz 10 mg comprimés pelliculés Donepezil Sandoz 5 mg comprimés orodispersibles Donepezil Sandoz 10 mg comprimés orodispersibles	<a href="mailto:Drug.safety_belgium@novartis.com">Drug.safety_belgium@novartis.com</a> Tel: 0800 94 36	<a href="mailto:Medinfo.belgium@sandoz.com">Medinfo.belgium@sandoz.com</a>
Krka	Donepezil Krka 5 mg comprimés pelliculés Donepezil Krka 10 mg comprimés pelliculés	<a href="mailto:Pharmacovigilance.be@krka.biz">Pharmacovigilance.be@krka.biz</a> Tel: 03/780.30.09 M: 0487/50.73.62	<a href="mailto:Pharmacovigilance.be@krka.biz">Pharmacovigilance.be@krka.biz</a>
Pfizer NV/SA	Aricept 5 mg comprimés pelliculés Aricept 10 mg comprimés pelliculés	<a href="mailto:BEL.AEReporting@pfizer.com">BEL.AEReporting@pfizer.com</a> +32 2 554 62 11	<a href="mailto:medical.information@pfizer.com">medical.information@pfizer.com</a>

Tableau 1 (continué): Liste des titulaires et le représentant local, produits concernés, coordonnées

<b>Firme</b>	<b>Produit (Luxembourg)</b>	<b>Pharmacovigilance</b>	<b>Service d'information médicale</b>
EG nv/sa	Donepezil EG 5 mg comprimés pelliculés Donepezil EG 10 mg comprimés pelliculés	<a href="mailto:Phvig@eg.be">Phvig@eg.be</a> Tel: +32 2 479 78 78	<a href="mailto:Medical.information@eg.be">Medical.information@eg.be</a>
Pfizer NV/SA	Aricept 5 mg comprimés pelliculés Aricept 10 mg comprimés pelliculés	<a href="mailto:BEL.AEReporting@pfizer.com">BEL.AEReporting@pfizer.com</a> +32 2 554 62 11	<a href="mailto:medical.information@pfizer.com">medical.information@pfizer.com</a>