



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Février 2022

Spécialités à base de donépézil (Aricept® et génériques) : Mise à jour de l'information produit concernant les troubles de la conduction cardiaque, incluant l'allongement de l'intervalle QTc et les torsades de pointes.

Information destinée aux médecins généralistes, gériatres, neurologues et pharmaciens d'officine.

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires commercialisant les spécialités à base de donépézil (Aricept® et génériques) souhaitent vous informer du renforcement des recommandations sur les troubles de la conduction cardiaque associés à ces médicaments, incluant le risque d'allongement de l'intervalle QTc et le risque de torsades de pointes.

Résumé

- **Après commercialisation, des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes ont été rapportés avec le donépézil.**
- **Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments à base de donépézil (Aricept® et génériques), ainsi que les rubriques correspondantes de la notice sont en cours de mise à jour comme suit :**
 - **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** ajout d'un avertissement concernant les effets du donépézil sur l'allongement du QT, des précautions chez certains patients à risque et mise en place d'une surveillance adaptée :
 - chez les patients ayant des antécédents familiaux ou présentant un allongement de l'intervalle QTc,
 - chez les patients traités par des médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QTc,
 - 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).
 - **Les patients à risque doivent faire l'objet d'une surveillance par électrocardiogramme (ECG).**
 - **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** ajout d'une précaution d'emploi en cas d'utilisation en association avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc ;
 - **Effets indésirables :** Ajout de « tachycardie ventriculaire polymorphe, incluant torsades de pointes et allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme » en fréquence indéterminée.

Informations complémentaires

Le donépézil est un inhibiteur sélectif et réversible de l'acétylcholinestérase, indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères. Il est disponible sous forme de comprimés pelliculés de 5 mg et 10 mg et de comprimés orodispersibles de 5 mg et 10 mg.

En raison de l'activité pharmacologique connue des inhibiteurs de la cholinestérase sur le rythme cardiaque, les RCP en vigueur de ces médicaments contiennent déjà une mise en garde indiquant qu'ils peuvent avoir des effets vagotoniques sur le rythme cardiaque (par exemple bradycardie). Leur incidence peut être particulièrement élevée chez les patients présentant une maladie du sinus ou d'autres anomalies de la conduction supra-ventriculaire telles qu'un bloc sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire.

La sécurité d'emploi des spécialités contenant du donépézil a été examinée en 2021 par le Comité d'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA. Des cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades

de pointes associés à l'utilisation du donépézil ont été identifiés. Leur évaluation a permis de déterminer que la relation de causalité peut, *a minima*, être considérée comme possible. Cette évaluation s'appuyant principalement sur des notifications spontanées d'événements indésirables après commercialisation, leur fréquence de survenue est considérée comme inconnue.

Les RCP des médicaments à base de donépézil (Aricept® et génériques) sont en cours de mise à jour comme suit :

- **Les Mises en garde spéciales et précautions d'emploi préciseront la survenue de cas d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointes, et seront renforcées afin de recommander une prudence :**
 - chez les patients ayant des antécédents familiaux ou présentant un allongement de l'intervalle QTc,
 - chez les patients traités par des médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QTc,
 - 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).
 - Les patients à risque doivent faire l'objet d'une surveillance par électrocardiogramme (ECG).
- **Les Effets Indésirables seront mis à jour afin d'inclure les effets indésirables suivants avec une fréquence indéterminée : « tachycardie ventriculaire polymorphe, incluant torsades de pointes et allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme ».**
- **Les Interactions médicamenteuses seront complétées avec les classes médicamenteuses suivantes :**
 - 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).

Les notices seront mises à jour en conséquence.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

La liste des spécialités à base de donépézil est disponible sur la base de données publique des médicaments : <http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Agnès MONTEUX

Pharmacien Responsable EISAI
SAS

Sandrine PAITREAU

Pharmacien Responsable ARROW
GENERIQUES

Nathalie MARTIN

Pharmacien Responsable
BIOGARAN

Olivier DUCLOS

Pharmacien Responsable
CRISTERS

Frédéric REMY

Pharmacien Responsable EG LABO

Renata BELO

Pharmacien Responsable KRKA
FRANCE

Marie-Claude CMBUS

Pharmacien Responsable SANDOZ

Frédéric CHENEAU

Pharmacien Responsable TEVA
SANTE

Anne YVON

Pharmacien Responsable VIATRIS

Stéphane COUVREUR

Pharmacien Responsable ZENTIVA
FRANCE

Philippe DUPONT

Pharmacien Responsable ZYDUS
FRANCE SAS