



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

27 avril 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 8 décembre 2005 (JO du 29 décembre 2005)

MEPRONIZINE 400 mg/10 mg, comprimé enrobé sécable

B/30 CIP 306 585-6

MEPRONIZINE 400 mg/10 mg, comprimé enrobé sécable

B/50 CIP559 005-8

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Méprobamate, acéprométazine

Code ATC : N05CX01 (HYPNOTIQUES ET SEDATIFS EN ASSOCIATION)

Liste I

Date de l'AMM (procédure nationale) : 23.07.1963 (visa), 16.09.1986 (AMM validée)

Rectificatifs :

- 14.11.2005 - Modification du 4.4 Précautions d'emploi : grossesse et allaitement
- 11.03.2008 - Modification du 4.9 Surdosage
- 15.03.2010 - AMM du conditionnement B/5
- 20.05.2010 - Modifications du RCP : Restriction de l'indication, limitation de la posologie et de la durée de traitement, révision du RCP des anti-H1
- 23.09.2010 - Ajout au 4.4 Mises en garde (déconseillé chez le sujet âgé particulièrement chez le sujet de plus de 75 ans) et au 4.8 Effets indésirables (confusion mentale et/ou agitation chez le sujet âgé, rares cas de crises convulsives).

Motifs de la demande :

- Modification des conditions d'inscription (B/30 et B/50)
- Renouvellement de l'inscription Sécurité sociale (B/30)

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Méprobamate, acéprométazine

1.2. Indication

"Insomnie occasionnelle chez l'adulte lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable."

1.3. Posologie

1 comprimé par jour.

Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique, il est recommandé de diminuer la posologie.

Mode d'administration

Une seule prise par jour le soir, 15 à 30 minutes avant le coucher.

Durée de traitement

La durée de traitement est de 2 à 5 jours.

Si l'insomnie persiste plus de 5 jours, le traitement doit être réévalué.

1.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Liées au diagnostic

L'insomnie peut avoir des causes variées ne nécessitant pas obligatoirement la prise de médicament.

La cause de l'insomnie doit être si possible identifiée, et les éventuels facteurs sous-jacents traités.

La persistance de l'insomnie après 5 jours de ce traitement peut indiquer une pathologie sous-jacente, et le traitement devra être réévalué.

Syndrome d'apnée du sommeil

Le méprobamate et l'acéprométazine, comme tout produit sédatif, sont susceptibles d'aggraver un syndrome d'apnée du sommeil préexistant (augmentation du nombre et de la durée des apnées).

Risque d'accumulation

Comme tous les médicaments, le méprobamate et l'acéprométazine persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies. Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prise répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament. Une adaptation posologique peut être nécessaire.

Liée à la présence de méprobamate

Un syndrome de sevrage peut survenir à l'arrêt brutal d'un traitement prolongé surtout à dose élevée. Il est donc recommandé de réduire progressivement les doses ou, en cas d'arrêt brutal de surveiller attentivement le malade.

Liée à la présence d'acéprométazine

En cas d'hyperthermie, il est impératif de suspendre le traitement; cette hyperthermie peut en effet être l'un des éléments du syndrome malin (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs) qui a été décrit avec les neuroleptiques.

Sujet âgé

Ce médicament est déconseillé chez le sujet âgé particulièrement chez le sujet de plus de 75 ans, en raison du risque de sédation et/ou de sensations vertigineuses qui peuvent favoriser les chutes (par exemple en cas de lever nocturne), avec des conséquences souvent graves dans cette population.

Précautions d'emploi

Communes aux deux composants de l'association

L'action sédatrice peut être potentialisée par l'administration de tout autre déprimeur du système nerveux central (en particulier par l'alcool, les hypnotiques, les opiacés).

Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique : On observe une augmentation des concentrations plasmatiques et une diminution de la clairance plasmatique. Il est recommandé de diminuer la posologie (risque majoré de sédation et d'hypotension).

Par ailleurs, ce médicament est à utiliser avec prudence en cas de constipation chronique (risque d'iléus paralytique)

L'absorption de boissons alcoolisées est formellement déconseillée pendant la durée du traitement.

Autres précautions d'emploi

Liées au méprobamate

Myasthénie: une surveillance accrue sera nécessaire.

A éviter en cas de porphyrie aiguë intermittente.

Liées à l'acéprométazine

A utiliser avec prudence :

- Chez les parkinsoniens
- En cas d'insuffisance hépatique
- L'acéprométazine doit être utilisé avec prudence chez les patients porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines.
- La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène par les phénothiazines.

1.5. Surdosage

Les signes cliniques débutent 1 à 3 heures après l'ingestion : ébriété, somnolence, coma (calme, hypotonique), dépression respiratoire et hypothermie. La gravité de l'intoxication, fonction de la dose ingérée, est liée à la survenue d'une défaillance cardio-circulatoire aiguë soit à composante vasoplégique prédominante, soit à composante cardiogénique prédominante.

Le traitement est symptomatique, en milieu spécialisé. Il n'existe pas d'antidote. [...]

1.6. Propriétés pharmacodynamiques

Le méprobamate possède des propriétés anxiolytique, sédatrice et myorelaxante.

L'acéprométazine est une phénothiazine ayant des propriétés antihistaminique H1 à l'origine d'un effet sédatif, des propriétés adrénolytiques, anticholinergiques et antidopaminergiques.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 19 novembre 1999

Niveau de service médical rendu faible

3. MÉDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

N	Système nerveux central
N05	Psycholeptiques
N05C	Hypnotiques et sédatifs
N05CX	Combinaison d'hypnotiques et sédatifs, à l'exclusion des barbituriques
N05CX01	Méprobamate combinaisons

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'y a pas d'autre médicament associant un antihistaminique H1 (phénothiazine) et un carbamate.

Association antihistaminiques H1 (phénothiazines) / benzodiazépine

- Association acépromazine/acéprométazine/clorazébate : NOCTRAN comprimé (15%) - La Commission d'AMM du 3 mars 2011 a voté contre le maintien de ce médicament sur le marché.

Antihistaminiques H1

- Alimétazine (phénothiazine) : THERALENE comprimé, solution buvable (15%)
- Prométhazine (phénothiazine) : PHENERGAN comprimé (15%)
- Doxylamine : DONORMYL, LIDENE et NOCTYL comprimés (non remboursés)

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le dossier déposé ne comporte pas de nouvelle donnée d'efficacité.

4.1. Réévaluation du rapport bénéfice/risque réalisée par l'Afssaps

En mai 2006, l'Afssaps a demandé une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités MEPRONIZINE dans le cadre de la révision de l'information des antihistaminiques H1 indiqués dans les troubles du sommeil.

Les données déposées par le laboratoire en novembre 2006 ne comportaient aucune donnée d'efficacité notamment concernant le bénéfice éventuel de l'association des deux principes actifs du médicament dans l'indication. Les données de tolérance confirmaient les intoxications aiguës au méprobamate, comptant parmi les principales intoxications graves et causes de décès par psychotropes, problème ayant fait l'objet d'une saisine des centres anti-poison en 2004 : parmi les 308 observations rapportées par le laboratoire depuis la commercialisation du produit, 100 cas concernaient des surdosages (au moins 86 cas intentionnels, 77 cas de comas).

Un risque particulier avait été mis en évidence dans la tranche d'âge supérieur à 65 ans : 27% de l'ensemble des notifications, 45% de l'ensemble des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans cette tranche d'âge étaient : hypotension orthostatique, chutes, états confusionnels, baisse de la vigilance, somnolence, malaise. Ces effets, correspondant à des risques attendus, sont généralement sous-notifiés ; leur imputabilité est souvent difficile chez les sujets âgés dans un contexte de polypathologie et de polymédication. Les troubles du sommeil représentaient alors l'indication principale de prescription dans 38,6% des cas ; la co-prescription avec d'autres psychotropes était presque constante (tranquillisants 72%, antidépresseurs 55%, antipsychotiques 23%).

En avril 2007, la Commission d'AMM avait émis un avis favorable au retrait de l'AMM de la MEPRONIZINE, mais ce retrait d'AMM avait été estimé juridiquement non applicable.

En juillet 2009, la gravité des intoxications volontaires à l'association méprobamate/acéprométazine et les effets indésirables neurologiques du produit observés plus particulièrement dans la population âgée a conduit l'Afssaps à émettre un avis favorable aux mesures suivantes :

- Mesures demandées par la Commission en juin 2007 pour les spécialités à base de méprobamate :
 - . restriction de l'indication aux patients chez lesquels le rapport B/R des BZD ne paraît pas favorable
 - . limitation de la taille du conditionnement afin de limiter les risques de toxicité aiguë en cas de surdosage
- Limitation de la posologie à un comprimé par jour
- Limitation de la durée de traitement à 5 jours
- Utilisation de cette association chez le sujet âgé (a fortiori très âgé >75 ans) déconseillée
- Ajout d'une mise en garde sur le risque de chutes chez le sujet âgé en raison d'une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux
- Ajout des mentions issues de la révision des antihistaminiques H1 indiqués dans l'insomnie.

Ces mesures devaient s'accompagner de la mise en place d'un suivi national de la spécialité MEPRONIZINE par le CRPV et le Centre anti-poison de Lille, à l'instar du suivi s'appliquant au méprobamate portant sur la sécurité d'emploi et l'impact de la réduction de la taille des conditionnements.

4.2. Données de tolérance

Les données de pharmacovigilance analysées sont issues :

- du dernier PSUR déposé à l'Afssaps par le laboratoire en novembre 2010 (période couverte du 1^{er} octobre 2005 au 30 septembre 2010) dans le cadre du renouvellement quinquennal des spécialités.
- des cas notifiés à l'Afssaps pour la période allant du 1^{er} octobre 2005 au 27 mars 2011.

D'après les chiffres de ventes, l'exposition à la MEPRONIZINE est estimée à 262 133 656 traitement-jours au cours de la période d'octobre 2005 à septembre 2010 : 241 394 386 pour la boîte de 30 comprimés, 20 739 270 pour la boîte de 50 comprimés.

L'analyse des données réalisée par le CRPV de Lille fait état, entre octobre 2005 et mars 2011, de 365 notifications spontanées médicalement confirmées pour lesquelles un lien avec la prise de MEPRONIZINE peut être raisonnablement évoqué. 76% de ces notifications sont graves et représentent 894 effets indésirables ; les observations non graves représentent 153 effets indésirables.

Dans 78% des cas, la durée de traitement, renseignée pour 25% des dossiers, ne correspond pas à celle recommandée par l'AMM ; elle est supérieure à un an dans 21% des cas.

En dehors des cas de surdosage, les posologies journalières (précisées pour 46% des dossiers) correspondent à la posologie recommandée (un comprimé par jour) dans 67% des cas.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment retrouvés sont : les intoxications volontaires accidentelles ou non précisées (34%) et les comas (20%). Parmi les autres effets indésirables graves apparaissent les chutes (8%), les hypotensions artérielles (7%) et les états confusionnels et de désorientations (5%). Les troubles de conscience (sommolence, altération de conscience, perte de conscience) sont rapportés dans 10% des cas. A noter, 13 cas de pneumopathie d'inhalation et 13 cas de pharmacodépendance/sevrage. Trente cas de troubles extrapyramidaux ont été rapportés dont 25 cas graves. Les effets indésirables non graves les plus fréquemment rapportés sont : les chutes (9 cas) et les surdosages (11 cas).

Le surdosage (134 cas) a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté sur la période (37% des effets indésirables enregistrés). L'âge médian des patients était de 44 ans. Une intoxication volontaire a été identifiée dans 73% des cas. La prise concomitante d'autres psychotropes (neuroleptiques, benzodiazépines et/ou antidépresseurs) est associée à la plupart de ces surdosages. 53% de ces surdosages ont été associés à un coma et 15% ont eu une issue fatale.

Le risque de pharmacodépendance apparaît faible (17 cas identifiés) mais est vraisemblablement sous estimé au vu des données de prescriptions.

Les sujets de plus de 65 ans représentent 22% des patients. 85% ont présenté un effet indésirable grave. Une majorité de ces patients ont été concernés par les effets indésirables à type de chutes (64%), d'état confusionnel et de désorientation (60%).

Les patients étaient poly-médicamentés dans la quasi-totalité des cas, en particulier par des médicaments psychotropes (benzodiazépines, neuroleptiques et/ou antidépresseurs en particulier) dont les effets ont pu participer aux troubles neurologiques et psychiatriques observés.

4.3. Conclusion

Les risques de surdosage et d'effets indésirables graves de l'association fixe MEPRONIZINE persistent, notamment chez le sujet âgé. Les surdosages représentent un tiers des notifications, la moitié conduisant à un coma et 15% à une issue fatale. Aucune donnée d'efficacité nouvelle ne vient étayer le bénéfice éventuel de la MEPRONIZINE dans la prise en charge de l'insomnie occasionnelle. Il existe des alternatives thérapeutiques ayant un rapport bénéfice/risque plus favorable dans la prise en charge de ces patients.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

D'après les données GERS fournies par le laboratoire, près de 2 millions de boîtes de 30 comprimés ont été vendues en 2010. Le nombre de boîtes vendues à l'hôpital est estimé à environ 80 000.

Selon les données DOREMA (IMS-EPPM, cumul mobile annuel novembre 2010), MEPRONIZINE a fait l'objet de 719 000 prescriptions en ville (B/30) :

- troubles du sommeil (40%),
- épisodes dépressifs (20%),
- autres troubles anxieux (11%).

La posologie moyenne est de 1,3 comprimés par jour. La durée moyenne de traitement est de 36 jours.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les éléments diagnostiques communs d'insomnie incluent les plaintes à type de difficultés d'endormissement et/ou de maintien du sommeil, de réveil trop précoce, ou de sommeil non réparateur ou de mauvaise qualité survenant en dépit de conditions de sommeil favorables. Ces plaintes s'accompagnent d'un retentissement diurne lié au trouble du sommeil nocturne (fatigue, dysfonctionnement social, irritabilité, somnolence...). Ces symptômes nocturnes et diurnes sont présents depuis au moins un mois.

Les perturbations du sommeil et le retentissement diurne associé peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fonctionnement quotidien et sur la survenue ou l'aggravation de pathologies somatiques ou psychiques.

MEPRONIZINE est un traitement à visée symptomatique de l'insomnie occasionnelle.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moins favorable que celui des alternatives thérapeutiques.

Différentes catégories d'insomnies ont été répertoriées selon la chronicité ou l'étiologie présumée des troubles du sommeil (DSM-IV, ICSD-2¹). Dans tous les cas d'insomnie, il convient de s'assurer que le patient insomniaque aura bien compris et observe les règles essentielles d'hygiène du sommeil concernant les horaires de coucher et de lever, les conditions d'environnement (bruit, lumière, température), le temps passé au lit, l'activité physique, la prise inopportune de stimulants.

La prescription d'hypnotiques doit s'inscrire dans une stratégie à court terme. Une stratégie d'arrêt de ces traitements devrait être d'emblée mise en place avec le patient.

Les traitements par benzodiazépines ou apparentés, indiqués dans les troubles sévères du sommeil dans le cadre d'une insomnie occasionnelle ou d'une insomnie transitoire sont largement prescrits dans l'insomnie chronique, le plus souvent en prise prolongée. Ces traitements peuvent provoquer des effets résiduels, des troubles de la mémoire et une altération des fonctions cognitives. Le rapport bénéfice/risque chez le sujet âgé est discuté², notamment lors de traitements prolongés (hors AMM) favorisés par un état de pharmacodépendance. Les sédatifs antihistaminiques ne sont pas recommandés chez le sujet âgé. L'indication de Circadin est limitée à l'insomnie primaire du patient de plus de 55 ans. La phytothérapie peut être utilisée en cas de troubles mineurs du sommeil.

Les techniques non médicamenteuses, peu développées en France, et donc peu accessibles, sont particulièrement indiquées dans l'insomnie chronique (primaire ou secondaire) mais peuvent être proposées dans l'insomnie aiguë d'ajustement (liée à un évènement stressant ou à une situation

1 The international classification of sleep disorders : Diagnostic & Coding Manual, ICSD-2. 2nd ed. Westchester, III: American Academy of Sleep Medicine; 2005.

2 Glass J, Lancôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-76.

nouvelle équivalant à un stress), occasionnelle et transitoire, pour éviter une chronicisation du trouble. Il s'agit des méthodes de relaxation, des méthodes chronobiologiques, des méthodes de contrôle de stimulus et de restriction du sommeil.

Les thérapies cognitives et comportementales qui associent ces approches sont largement recommandées par les experts dans la prise en charge de l'insomnie chronique, notamment l'insomnie primaire.

Certains troubles du rythme veille-sommeil du sujet âgé seraient susceptibles d'être améliorés par la photothérapie.

Le recours à une consultation spécialisée se justifie dans certains cas particuliers :

- insomnie rebelle au traitement bien conduit,
- suspicion d'une cause organique pouvant justifier d'un enregistrement du sommeil (syndrome des jambes sans repos, mouvements périodiques nocturnes, troubles respiratoires ou troubles du rythme cardiaque au cours du sommeil),
- insomnie chronique inexplicée, atypique ou particulièrement complexe, avec important retentissement diurne.

MEPRONIZINE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'insomnie occasionnelle.

Le fardeau de santé publique de l'insomnie occasionnelle chez l'adulte est faible. L'amélioration de sa prise en charge ne constitue pas un besoin de santé publique.

Aucune donnée sur l'efficacité en vie réelle de MEPRONIZINE n'ayant été transmise, le bénéfice rendu de cette spécialité ne peut être évalué. Par ailleurs, compte tenu du mésusage constaté de MEPRONIZINE et des données de tolérance montrant une fréquence élevée d'événements indésirables graves, notamment liés à des surdosages, la question d'un impact populationnel négatif peut se poser. Au total, l'intérêt de santé publique rendu de MEPRONIZINE est inexistant voire négatif.

Le Service Médical Rendu attribué à ces spécialités est insuffisant.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique^{3,4}

Sans objet

6.3. Population cible

Sans objet

6.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (B/30).

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités (B/50).

6.4.1 Conditionnements

Les conditionnements ne sont pas adaptés à la posologie et durée de traitement préconisées dans l'AMM.

3 Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Recommandations pour la pratique clinique HAS, décembre 2006

4 Rapport sur le thème du sommeil. Ministère de la santé et des solidarités. Décembre 2006