



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 mai 2016

méquitazine

PRIMALAN 5 mg, comprimé sécable

B/14 (CIP : 34009 318 156 8 6)

PRIMALAN 10 mg, comprimé sécable

B/14 (CIP : 34009 339 583 2 9)

PRIMALAN, sirop

Flacon de 60 ml (CIP : 34009 326 368 0 8)

Flacon de 125 ml (CIP : 34009 362 730 8 5)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

Code ATC	R06AD07 (antihistaminique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement symptomatique des manifestations allergiques : - rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle) - conjonctivite - urticaire »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	PRIMALAN 5 mg : 4 novembre 1974 PRIMALAN 10 mg : 2 octobre 1995 PRIMALAN sirop : 22 février 1983 (procédures nationales) Rectificatif du 28/07/2015 (voir en annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	R R06 R06A R06AD R06AD07	Système respiratoire Antihistaminique à usage systémique Antihistaminique à usage systémique Dérivés de la phénothiazine méquitazine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter à compter du 09/01/2010 (JO du 20/11/2009).

Dans son dernier avis de renouvellement/de réévaluation du 09/09/2009, la Commission a considéré que le SMR de PRIMALAN était :

- modéré dans la rhinite allergique (saisonnière ou pernnuelle) et l'urticaire
- faible dans la conjonctivite allergique.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique des manifestations allergiques :

- rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle)
- conjonctivite
- urticaire »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (Summary Briging Report du 22/02/2007 au 22/02/2012, PSUR du 22/02/2010 au 22/02/2013 et analyse complémentaire des données de tolérance reçues par le laboratoire du 23/02/2013 au 09/05/2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment dans les rubriques suivantes (voir le détail des modifications en annexe) :

- Contre-indications
- Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi
- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- Grossesse et allaitement
- Données de sécurité précliniques

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), PRIMALAN a fait l'objet de 836.827 prescriptions dont 162.703 pour le comprimé dosé à 10 mg, 66.299 pour le comprimé dosé à 5 mg et 607.825 pour le sirop.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Rhinite allergique

D'après les **recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie (2000)**¹, la stratégie thérapeutique est fondée sur la classification des rhinites allergiques en rhinites allergiques saisonnières provoquées principalement par les pollens et rhinites allergiques perannuelles dues principalement aux acariens et aux phanères d'animaux.

La stratégie thérapeutique proposée dans ces recommandations est la suivante :

- Chez l'adulte :
 - Dans la rhinite allergique saisonnière :
 - *symptômes légers ou occasionnels* : antihistaminiques H1 ; les cromones peuvent être une alternative.
 - *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale ; ajouter un antihistaminique H1 en cas de non contrôle des symptômes
 - *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un antihistaminique H1 ; lorsque l'association ne permet pas le contrôle des symptômes, un corticoïde par voie orale à court terme ou un autre traitement symptomatique sera ajouté ou l'immunothérapie peut être envisagée.

¹ Van Cauwenberge P et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000; 55:116-34.

- Dans la rhinite allergique perannuelle :
 - éviction de l'allergène lorsque cela est possible
 - *symptômes légers ou occasionnels* : antihistaminiques H1
 - *symptômes modérés ou fréquents* : corticoïde par voie nasale, ajouter un antihistaminique H1 en cas de non contrôle des symptômes
 - *symptômes sévères* : association d'un corticoïde intranasal à un antihistaminique H1 ; lorsque l'association ne permet pas le contrôle des symptômes, le choix thérapeutique se fera en fonction des symptômes qui persistent
 - *obstruction nasale persistante* : décongestionnant local ou oral en traitement court ou corticoïde oral en traitement court ; en cas d'échec, une turbinectomie peut être envisagée
 - *rhinorrhée persistante* : ipratropium intranasal ; l'immunothérapie peut être envisagée.

▪ Chez l'enfant :

L'éviction de l'allergène et le contrôle de l'environnement sont plus importants que chez l'adulte afin d'éviter de nouvelles sensibilisations ou l'implication d'autres tissus. Les antihistaminiques H1 constituent le traitement médicamenteux de première intention. Si le contrôle des symptômes est insuffisant, le traitement est poursuivi avec un corticoïde nasal, en adaptant la posologie en fonction de l'âge et de l'existence d'un traitement conjoint de l'asthme par corticoïde local. En cas d'échec, l'association d'un corticoïde local et d'un antihistaminique peut être essayée. En dernier recours, une immunothérapie peut être envisagée.

Dans la stratégie thérapeutique issue des **recommandations ARIA** (actualisation en 2008² et 2010³) une autre classification des rhinites allergiques a été définie en fonction de la durée et l'intensité des symptômes. Ainsi, selon la durée, on distingue les rhinites allergiques intermittentes (symptômes durant moins de 4 jours par semaine et moins de 4 semaines par an) et les rhinites allergiques persistantes (symptômes plus de 4 jours par semaine et plus de 4 semaines par an). Deux stades de gravité sont retenus : avec symptômes légers et avec symptômes modérés à sévères. Environ 1/3 des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles sont des rhinites allergiques persistantes.

Selon ces recommandations, les antihistaminiques H1 font partie du traitement de première intention des rhinites allergiques intermittentes légères et modérées-sévères et des formes persistantes légères. Les antihistaminiques H1 sont également recommandés en traitement de deuxième intention dans les formes persistantes sévères en association avec un corticoïde nasal après échec du corticoïde nasal seul.

L'actualisation des recommandations en 2010 précise l'intérêt plus important des antihistaminiques oraux de seconde génération par rapport aux antihistaminiques oraux de première génération et l'intérêt des antihistaminiques oraux de seconde génération par rapport aux antihistaminiques intranasaux. Les corticoïdes intranasaux sont à privilégier par rapport aux antihistaminiques oraux de seconde génération car ils sont plus efficaces (mais avec un niveau de preuve plus faible chez l'enfant). Toutefois les antihistaminiques oraux de seconde génération peuvent être utilisés en première intention si la voie orale est préférée à la voie nasale. Ces recommandations ne tiennent pas compte du niveau de sévérité des symptômes.

Chez l'enfant, les principes du traitement sont les mêmes avec les précautions nécessaires pour éviter les effets indésirables, notamment des corticoïdes.

4.4.2 Conjonctivite allergique

La première mesure est l'éviction de l'allergène. Lorsqu'elle n'est pas possible, l'allergène et les médiateurs de l'allergie peuvent être dilués ou éliminés à l'aide de solutions de lavage. Cette action de lavage, bien que mécanique, se traduit par une efficacité symptomatique importante et le plus souvent suffisante.

² Bousquet et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen). Allergy 2008;63(Suppl. 86):8-160.

³ Brozek J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. 2010 Revision. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;126:466-476

Secondairement, on aura recours aux traitements médicamenteux locaux. Différentes classes de produits sont disponibles :

- les antihistaminiques,
- les antidégranulants mastocytaires,
- les principes actifs ayant une double action antihistaminique et antidégranulante mastocytaire,

Le choix se fait au cas par cas en tenant compte de différents facteurs tels que la nature des symptômes, leur sévérité, l'état initial de l'œil, les caractéristiques du patient, le port éventuel de lentilles de contact et la réponse au traitement. Les antihistaminiques peuvent être utilisés seuls ou en association avec un antidégranulant mastocytaire.

Les formulations sans conservateur sont à privilégier.

Les antihistaminiques oraux sont employés lorsque la conjonctivite allergique est associée à une rhinite.

Lorsque ces traitements ne sont pas suffisants (il s'agit de cas très rares) on peut avoir recours à une corticothérapie locale en cure courte.

4.4.3 Urticaire

Selon les recommandations internationales de l'EAACI/GA²LEN/EDF/WAO actualisées en 2012⁴, l'objectif du traitement est de soulager les symptômes.

En premier, il s'agit de supprimer les facteurs aggravants de l'urticaire chronique spontanée.

La prise en charge médicamenteuse comporte en première intention les anti-histaminiques anti-H1, de préférence de seconde génération non sédatifs, pris quotidiennement de façon préventive (même en l'absence de symptômes) à la dose de 1 comprimé/jour.

Si les symptômes persistent après 2 semaines de traitement, la posologie de l'anti-H1 peut être augmentée jusqu'à 4 fois la dose recommandée (posologie hors AMM).

Si les symptômes persistent 1 à 4 semaines après cette modification thérapeutique, il est recommandé d'ajouter aux anti-H1 pris jusqu'à 4 fois la dose recommandée par l'AMM, l'omalizumab ou d'autres traitements utilisés hors AMM (ciclosporine ou montélukast).

Les recommandations françaises plus anciennes issues de la conférence de consensus de 2003, organisée à l'initiative de la Société française de dermatologie (SFD) et d'une dizaine de sociétés savantes et associations françaises et sous l'égide de l'ANAES, recommandent en première intention l'utilisation des anti-histaminiques anti-H1, de préférence de seconde génération. L'échec du traitement ne s'envisage qu'après 4 à 8 semaines de traitement bien conduit. Il n'est pas mentionné d'augmenter la posologie de l'anti-H1.

En seconde intention, il est proposé de remplacer l'anti-H1 de seconde génération par une autre molécule de cette classe ou d'associer un second anti-H1 (faible niveau de preuve).

En cas d'échec de cette 2^{ème} ligne de traitement, il est proposé une discussion pluridisciplinaire en milieu spécialisé au cas par cas. Des molécules hors AMM sont utilisées sur la base de données de la littérature (doxépine, anti-histaminique anti-H2, anti-leucotriène, ciclosporine), toutefois, ces traitements ne sont pas recommandés du fait d'un faible niveau de preuve et de résultats contradictoires.

⁴ Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA2-LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. Allergy 2009;64:1427-43.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 09/09/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle

- ▮ La rhinite allergique est une affection bénigne mais elle peut évoluer vers une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la méquitazine dans cette indication est modéré.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de première intention.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

5.1.2 Traitement symptomatique de la conjonctivite allergique

- ▮ Les symptômes de la conjonctivite allergique sont habituellement légers à modérés. Les conjonctivites allergiques sont souvent associées à la rhinite. Cette affection peut évoluer parfois vers une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de la mequitazine dans cette indication est faible.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements de seconde intention en cas symptômes de rhinite associés.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives plus efficaces (traitements locaux).

5.1.3 Traitement symptomatique de l'urticaire

- ▮ L'urticaire aiguë n'est pas une maladie grave ; elle peut évoluer, dans sa forme chronique, vers une dégradation de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables de la méquitazine dans cette indication est modéré.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités PRIMALAN reste :

- modéré dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle,
- modéré dans l'urticaire,
- faible dans la conjonctivite allergique.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 30 %

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Modifications du RCP de PRIMALAN dans les rubriques suivantes :

- Contre-indications
- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- Grossesse et allaitement
- Données de sécurité précliniques

ANCIEN RCP Ampliation d'AMM du 5 août 2011	Nouveau RCP Rectificatifs du 28 juillet 2015
[...] 4. DONNEES CLINIQUES [...] 4.3. Contre-indications · hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, · traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT (amiodarone, arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, disopyramide, dolasetron IV, dofétilide, dronédarone, érythromycine IV, hydroquinidine, ibutilide, mizolastine, moxifloxacine, quinidine, sotalol, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV) (voir rubrique 4.5), · patients présentant un syndrome du QT long congénital, · patients ayant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT ou un déséquilibre électrolytique, en particulier une hypokaliémie, · bradycardie cliniquement significative, · antécédents d'agranulocytose liés à la prise de phénothiazines, · risque de glaucome par fermeture de l'angle, · risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques.	[...] 4. DONNEES CLINIQUES [...] 4.3. Contre-indications hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT (amiodarone, arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, disopyramide, dolasetron IV, dofétilide, dronédarone, érythromycine IV, hydroquinidine, ibutilide, mizolastine, moxifloxacine, quinidine, sotalol, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV) (voir rubrique 4.5), patients présentant un syndrome du QT long congénital, patients ayant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT ou un déséquilibre électrolytique, en particulier une hypokaliémie, bradycardie cliniquement significative, antécédents d'agranulocytose liés à la prise de phénothiazines, risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques. • hypersensibilité (allergie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1., • enfant de moins de 2 ans (pour la forme sirop) • allaitement, • traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), • patients présentant un syndrome du QT long congénital, • patients ayant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT ou un déséquilibre électrolytique, en particulier une hypokaliémie, • bradycardie cliniquement significative,

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

- Primalan est un racémique dont l'énantionmère L (lévoméquitazine), a montré, lors d'une étude clinique spécifique avec électrocardiogramme, un allongement significatif de l'intervalle QT, en particulier chez le métaboliseur lent du cytochrome P-450 2 D6 (CYP2D6); L'utilisation de Primalan doit, dans ces conditions, être prudente au-delà de dix jours en raison d'un
- Risque d'accumulation de l'énantionmère L (lévoméquitazine). L'utilisation de Primalan doit être déconseillée chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents du cytochrome P-450 2 D6 (CYP2D6) ou prenant des médicaments inhibiteurs du CYP2D6 (paroxétine, fluoxétine, bupropion, duloxétine, terbinafine, cinacalcet) ([voir rubrique 4.5](#)). Par analogie avec la cinétique de la lévoméquitazine, des concentrations sanguines élevées chez ces patients peuvent induire un risque d'allongement du QT.
- Compte tenu de ce risque, la prise de méquitazine avec la méthadone, certains neuroleptiques et certains antiparasitaires est déconseillée ([voir rubrique 4.5](#)).
- La prise de ce médicament est déconseillée avec des boissons alcoolisées et des médicaments contenant de l'alcool ([voir rubrique 4.5](#))
- En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, la conduite thérapeutique devra être réévaluée.
- Des cas d'agranulocytoses ont été décrits avec les phénothiazines. Il convient d'avertir le patient qu'en cas d'apparition de fièvre ou d'une infection sous traitement, il doit rapidement consulter un médecin. En cas de modifications franches de l'hémogramme, le traitement devra être interrompu.
- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Précautions d'emploi

La méquitazine doit être utilisée avec prudence avec une surveillance renforcée chez les patients suivants :

- antécédents d'agranulocytose liée à la prise de phénothiazines,
- risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde spéciales

- Primalan est un racémique dont l'énantionmère L (lévoméquitazine), a montré, lors d'une étude clinique spécifique avec électrocardiogramme, un allongement significatif de l'intervalle QT, en particulier chez le métaboliseur lent du cytochrome P-450 2 D6 (CYP2D6). L'utilisation de Primalan doit, dans ces conditions, être prudente au-delà de dix jours en raison d'un risque d'accumulation de l'énantionmère L (lévoméquitazine).
- ~~L'utilisation de~~ Primalan doit être déconseillée chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents du cytochrome P-450 2 D6 (CYP2D6) ou prenant des médicaments inhibiteurs du CYP2D6 (paroxétine, fluoxétine, bupropion, duloxétine, terbinafine, cinacalcet) ([voir rubrique 4.5](#)). Par analogie avec la cinétique de la lévoméquitazine, des concentrations sanguines élevées chez ces patients peuvent induire un risque d'allongement du QT. Compte tenu de ce risque, la prise de méquitazine avec la méthadone, certains neuroleptiques et certains antiparasitaires est déconseillée ([voir rubrique 4.5](#)).
- La prise de ce médicament est déconseillée avec des boissons alcoolisées et des médicaments contenant de l'alcool ([voir rubrique 4.5](#)).
- **La prise de ce médicament est déconseillée avec l'oxybate de sodium, en raison du risque de majoration de la dépression du système nerveux central ([voir rubrique 4.5](#)).**
- En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, la conduite thérapeutique devra être réévaluée.
- Des cas d'agranulocytoses ont été décrits avec les phénothiazines. Il convient d'avertir le patient qu'en cas d'apparition de fièvre ou d'une infection sous traitement, il doit rapidement consulter un médecin. En cas de modifications franches de l'hémogramme, le traitement devra être interrompu.
- ~~• Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).~~
 - **Ce médicament contient du « Parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).**
 - **Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.**

Précautions d'emploi

La méquitazine doit être utilisée avec prudence ~~avec une surveillance renforcée chez les patients suivants :~~

- chez le sujet âgé, du fait d'une plus grande sensibilité à la sédation,
- en cas d'insuffisance hépatique sévère, en raison du risque de diminution de la clairance et d'accumulation de la méquitazine,
- chez les sujets épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène connue avec les phénothiazines.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non.

L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classes Ia et III, certains neuroleptiques.

Pour l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :

- des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

- chez le sujet âgé, du fait d'une plus grande sensibilité à la sédation,
- en cas d'insuffisance hépatique sévère, en raison du risque de diminution de la clairance et d'accumulation de la méquitazine,
- chez les sujets épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène connue avec les phénothiazines.

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

Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non.

L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classes Ia et III, certains neuroleptiques. Pour le **dolasétron**, l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques. Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la doméridone et l'hydroxyne restent contre-indiqués avec tous les torsadogènes

~~Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :~~

- ~~— des antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes;~~
- ~~— les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.~~

Médicaments sédatifs

~~Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.~~

Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc...

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Associations contre-indiquées

(voir rubrique 4.3)

+ **Autres torsadogènes (sauf antiparasitaires et neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes et la méthadone, voir « associations déconseillées »):** (amiodarone, arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasetron IV, dronédarone, érythromycine IV, hydroquinidine, ibutilide, mizolastine, moxifloxacin, quinidine, sotalol, spiramycine IV, torémifène, vincamine IV)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées

(voir rubrique 4.4)

+ **Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfántrine, pentamidine)**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ **Méthadone**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ **Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphenazine, flupenthixol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol)**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ **Paroxétine, fluoxétine**

Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine ou la fluoxétine.

+ **Bupropion**

Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par le bupropion.

+ **Duloxétine**

Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc...

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ **Autres torsadogènes (sauf antiparasitaires et neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes et la méthadone, voir « associations déconseillées »):** amiodarone, arsénieux, bépridil, cisapride, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasetron IV intraveineux, dronédarone, érythromycine IV intraveineuse, hydroquinidine, ibutilide, mizolastine, moxifloxacin, quinidine, sotalol, spiramycine IV intraveineuse, torémifène, vincamine IV intraveineuse

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ **Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (halofantrine, luméfántrine, pentamidine)**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ **Méthadone**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ **Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphenazine, flupenthixol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol)**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ **Paroxétine, fluoxétine**

Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine ou la fluoxétine

+ **Bupropion**

Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par le bupropion.

+ **Duloxétine**

Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la duloxétine. + Cinacalcet Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par le cinacalcet. + Terbinafine Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la terbinafine. + Alcool Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la méquitazine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Azithromycine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association. + Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. + Bradycardisants Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. + Clarithromycine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association. + Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV)) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique. + Roxithromycine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.	Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la duloxétine. + Cinacalcet Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par le cinacalcet. + Terbinafine Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la terbinafine. + Alcool Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la méquitazine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Azithromycine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association. + Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. + Bradycardisants Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. + Clarithromycine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association. + Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV)) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique. + Roxithromycine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.
---	---

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Médicaments torsadogènes (sauf antiparasitaires et neuroleptiques susceptibles d'entraîner des torsades de pointes et la méthadone, voir « associations déconseillées ») : (amiodarone, arsénieux, artéminol (dihydroartémisinine), bépripil, citalopram, cisapride, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasetron intraveineux, dompéridone, dronédarone, érythromycine intraveineuse, escitalopram, hydroquinidine, hydroxyzine, ibutilide, mizolastine, moxifloxacine, pipéraquline, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine intraveineuse, torémifène, vandétanib, vincamine intraveineuse)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Méthadone

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphenazine, flupentixol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Paroxétine, fluoxétine

Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la paroxétine ou la fluoxétine.

+ Bupropion

Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par le bupropion.

+ Duloxétine

Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la duloxétine.

+ Cinacalcet

Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son

	métabolisme par le cinacalcet. + Terbinafine Risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine, par inhibition de son métabolisme par la terbinafine. + Alcool Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la méquitazine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. + Oxybate de sodium Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Anagrelide Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association. +Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. + Bradycardisants Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique. + Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association. + Ciprofloxacine, levofloxacine, norfloxacine Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association. + Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoides, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (par voie intraveineuse)) Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.
--	---

+ Ondansétron

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

Associations à prendre en compte

+ Médicaments atropiniques

Antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que clozapine :

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, poussée aiguë de glaucome, constipation, sécheresse de la bouche, etc....

+ Médicaments sédatifs

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : Majoration des effets dépresseurs du système nerveux central. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

ASPECT MALFORMATIF

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la méquitazine.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la méquitazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

ASPECT FŒTOTOXIQUE

Chez les nouveaux-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, ileus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardie, troubles neurologiques...).

Compte tenu de ces données, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la méquitazine au cours du premier trimestre de la grossesse. Elle ne sera prescrite que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3^{ème} trimestre, à un usage ponctuel.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

ASPECT MALFORMATIF

~~Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la méquitazine.~~

~~En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la méquitazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.~~

ASPECT FŒTOTOXIQUE

~~Chez les nouveaux-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, ileus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardie, troubles neurologiques...).~~

~~Compte tenu de ces données, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la méquitazine au cours du premier trimestre de la grossesse. Elle ne sera prescrite que si nécessaire par la suite, en se limitant, au 3^{ème} trimestre, à un usage ponctuel.~~

~~Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.~~

Allaitement

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament peut être envisagée pendant un temps bref (quelques jours).

[...]

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

[...]

5.3. Données de sécurité précliniques

Non renseignée.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure concernant la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la méquitazine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

Chez les nouveau-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de médicaments anticholinergiques ont été rarement décrits des signes liés aux propriétés atropiniques (distension abdominale, iléus méconial, retard à l'émission du méconium, difficulté de la mise en route de l'alimentation, tachycardie, troubles neurologiques...).

Compte-tenu de ces données, l'utilisation de PRIMALAN n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Si l'administration de ce médicament a eu lieu en fin de grossesse, il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né.

Allaitement

~~En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament peut être envisagée pendant un temps bref (quelques jours).~~

Le passage de la méquitazine/ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connu.

Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, et des risques d'apnée du sommeil évoqués avec les phénothiazines, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

La méquitazine est contre-indiquée en cas d'allaitement.

[...]

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

[...]

5.3. Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études de toxicologie en administration répétée des effets n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Les études des fonctions de reproduction conduites avec la méquitazine n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles. Concernant l'embryo-toxicité et le développement post natal, les données chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer le risque chez l'humain.
--