

Paris, le 28 septembre 2010

MÉPRONIZINE®, comprimé enrobé sécable :
MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), sanofi-aventis France souhaite vous informer de modifications importantes de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que du prochain changement de la taille du conditionnement de sa spécialité MÉPRONIZINE®, comprimé enrobé sécable.

La gravité des intoxications au méprobamate et les effets indésirables neurologiques observés plus particulièrement dans la population âgée conduisent l'Afssaps, après la réévaluation du rapport bénéfice/risque de cette spécialité, à notamment:

- **Restreindre l'indication de MEPRONIZINE® à l'insomnie occasionnelle chez l'adulte lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable ;**
- **Limiter la posologie à 1 comprimé par jour, pour une durée de traitement de 2 à 5 jours ;**
- **Déconseiller l'utilisation de MEPRONIZINE® chez le sujet âgé, particulièrement chez le sujet de plus de 75 ans, en raison du risque de sédation et/ou de sensations vertigineuses pouvant favoriser les chutes.**
- **Réduire la taille du conditionnement de vente à 5 comprimés (au lieu de 30 comprimés) ; la taille du conditionnement hospitalier en boîte de 50 comprimés restant inchangée.**
- **Rappeler que l'action sédatrice peut être potentialisée par l'administration de tout autre déprimeur du système nerveux central.**

Le texte complet des mentions légales avec les mises à jour surlignées est joint à ce courrier.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez [coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps (<http://www.afssaps.fr>) ou dans les premières pages du Dictionnaire VIDAL].

Pour toute information complémentaire, notre Département d'Information Médicale et Scientifique se tient à votre disposition aux numéros verts suivants: 0 800 394 000, pour la métropole et au 0 800 626 626, pour les DOM-TOM.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher confrère, à l'expression de notre considération distinguée.

Nathalie LE MEUR
Pharmacien Responsable
Sanofi-aventis France

DÉNOMINATION: MÉPRONIZINE, comprimé enrobé sécable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Méprobamate 400,00 mg, Acéprométazine 10,00 mg (sous forme de maléate d'acide : 13,55 mg) pour un comprimé enrobé sécable. **Excipients :** amidon de riz, silice colloïdale hydratée, cellulose microcristalline 50 µm, copolyméthacrylate de potassium, stéarate de magnésium, talc. **Enrobage :** dispersion de polyacrylate à 30 %, hypromellose 6mPa.S, macrogol 6000, talc. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé enrobé sécable. **DONNÉES CLINIQUES: Indications thérapeutiques :** Insomnie occasionnelle chez l'adulte lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable. **Posologie et mode d'administration:** Posologie : 1 comprimé par jour. Chez le sujet âgé, l'insuffisance rénale ou hépatique, il est recommandé de diminuer la posologie (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **CTJ :** 0,12 euros **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. **Contre-Indications :** Réservé à l'adulte. Insuffisance respiratoire. Risque de glaucome par fermeture de l'angle. Risques de rétentions urinaires liés à des troubles uréthroprostatiques. **Hypersensibilité aux antihistaminiques, ou aux autres constituants du produit. Antécédent d'agranulocytose à d'autres phénothiazines. 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 (voir « Propriétés pharmacocinétiques »). 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 (voir « Posologie et mode d'administration »). **LIÉE A LA PRESENCE DE MEPROBAMATE** 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 A LA PRESENCE D'ACEPROMETAZINE** 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. **Mises en garde concernant le 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 dépressif du système nerveux central (en particulier par l'alcool, les hypnotiques, les opiacés). Sujet âgé, insuffisance rénale 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 MEPROBAMATE** Myasthénie: une surveillance accrue sera nécessaire. A éviter en cas de porphyrie aiguë intermittente. **LIÉES A L'ACEPROMETAZINE** A utiliser avec prudence : Chez les parkinsoniens. En cas d'insuffisance hépatique. L'acéprométazine doit être utilisée avec prudence chez les patients porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiques, 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. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Potentialisation des effets des dépressifs centraux et des dépressifs neuromusculaires (propriétés communes). Potentialisation des effets des hypotenseurs et des antihypertenseurs. Prendre en compte l'addition des effets atropiniques (voir « Effets indésirables ») en cas d'association avec d'autres substances anticholinergiques (autres neuroleptiques, antihistaminiques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, antidépresseurs imipraminiques). **Consommation d'alcool :** association déconseillée. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Majoration par l'alcool de l'effet sédatif du méprobamate et de l'acéprométazine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. **Grossesse et allaitement :** **Grossesse** Compte tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser l'association acéprométazine/méprobamate au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. En cas de traitement en fin de grossesse, tenir compte du profil d'effets indésirables du médicament pour la surveillance du nouveau-né. **Allaitement** A éviter en raison du passage dans le lait maternel. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence diurne attaché à l'emploi de ce médicament, surtout en début de traitement. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool (voir « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Si la durée du sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru. **Effets indésirables :** **Commun et également le plus fréquent** Somnolence diurne, plus marquée en début de traitement. **LIÉS AU MEPROBAMATE** **Troubles gastro-intestinaux :** nausées, vomissements, diarrhée. **Effets sur le SNC :** céphalées, vertiges, ataxie, excitation, trouble de l'accommodation. **Réactions allergiques :** Cutanées : urticaire, rash maculo-papuleux, purpura thrombopénique. Généraux : bronchospasme, anurie. **Effets hématologiques (rares) :** agranulocytose. **LIÉS A L'ACEPROMETAZINE** L'acéprométazine est une phénothiazine. Les effets indésirables suivants ont été décrits avec les phénothiazines. **Dès les faibles doses** **Troubles neuro-végétatifs :** Hypotension orthostatique. Effets anticholinergiques à type de sécheresse de bouche, troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire, constipation voire ileus paralytique (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Troubles neuropsychiques :** Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement. Indifférence, réactions anxieuses, variation de l'état thyroïdien. Confusion mentale et/ou agitation chez le sujet âgé. **A doses plus élevées** Dyskinésies précoces (torticollis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...). Syndrome extrapyramidal : Akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques - Hyperkinéto-hypertonique, excito-moteur - Akathisie. Dyskinésies tardives, survenant surtout lors de cures prolongées. Ces dyskinésies tardives surviennent parfois à l'arrêt du neuroleptique et disparaissent lors de sa réintroduction ou à l'augmentation de la posologie. Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation. **Troubles endocriniens et métaboliques :** Hyperprolactinémie : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, impuissance, frigidité. Dysrégulation thermique. Prise de poids. Hyperglycémie, altération de la tolérance au glucose. **Rarement et dose-dépendants** **Troubles cardiaques** Allongement de l'intervalle QT. De très rares cas de torsades de pointe ont été rapportés. **Plus rarement, et non dose-dépendants** **Troubles cutanés** Réactions cutanées allergiques. Photosensibilisation. **Troubles hématologiques** Agranulocytose exceptionnelle : des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés. Leucopénie. **Troubles ophtalmologiques** Dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'œil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision. **Autres troubles observés** De très rares cas de Lupus érythémateux systémique ont été rapportés. Dans certains cas, une positivité des anticorps antinucléaires peut être observée sans lupus érythémateux clinique. De rares cas d'ictère cholestasique et d'atteintes hépatiques, principalement de type cholestasique, cytolytique ou mixte, ont été rapportés. Très rares cas de priapisme. Syndrome malin des neuroleptiques (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). De très rares cas de crises convulsives, principalement en cas d'antécédents d'épilepsie (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») ou en présence d'autres facteurs de risque tels qu'association à d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène, ou alcoolisme. **Surdosage :** Les signes cliniques débutent 1 à 3 h 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. La décontamination gastro-intestinale doit être faite dans l'heure qui suit l'ingestion : lavage gastrique, après intubation en cas de troubles de conscience, administration unique de charbon activé. L'étude hémodynamique invasive ou par échocardiographie s'impose devant tout collapsus réfractaire pour en déterminer le profil. Le traitement des troubles cardio-circulatoires est adapté à leur mécanisme. Le choix et l'adaptation se font en fonction des résultats de l'étude hémodynamique. Les méthodes d'épuration extrarénale ne sont pas indiquées. **LIÉE A LA PRESENCE D'ACEPROMETAZINE :** Syndrome parkinsonien. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :** **Propriétés pharmacodynamiques :** ASSOCIATION D'UN ANXYOLITIQUE ET D'UN ANTIHISTAMINIQUE H1. Le méprobamate possède des propriétés anxiolytiques, sédatives et myorelaxantes. L'acéprométazine est une phénothiazine ayant des propriétés sédatives, antihistaminiques, et anticholinergiques. **Propriétés pharmacocinétiques :** **MEPROBAMATE :** Après prise orale, le méprobamate est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations sanguines sont discernables au bout de 15 minutes. Les pics plasmatiques sont atteints en 1 à 3 heures et avoisinent 6 à 8 microgrammes/ml pour une administration d'une dose unique de 400 mg. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 pour cent. La demi-vie plasmatique du méprobamate est de 6 à 16 heures. Le méprobamate subit une importante métabolisation hépatique puisque seulement 10 pour cent de la dose administrée est éliminée dans les urines sous forme inchangée et 80 pour cent sous forme d'hydroxyméprobamate et d'un glycoconjugué. Moins de 10 pour cent de la prise orale est éliminée dans les fécès; enfin, une fraction est excrétée dans le lait maternel. Le méprobamate franchit la barrière placentaire pour atteindre dans la veine ombilicale des taux voisins de ceux du sang maternel. Le méprobamate peut être efficacement épuré du sang par hémodialyse ou par hémoperfusion; la dialyse péritonéale est quasiment sans effet. **ACEPROMETAZINE :** Les phénothiazines, dont l'acéprométazine, sont soumises à un métabolisme important. Elles sont oxydées en sulfoxyde et déméthylées en N-desméthylsulfoxyde. Ces derniers produits peuvent ensuite subir une hydroxylation sur le noyau benzénique non encore substitué puis se conjuguer avec l'acide glycuronique et sulfurique. Après administration orale, la résorption est rapide. Les produits se distribuent ensuite dans tous les tissus où leur concentration atteint une valeur supérieure à celle du plasma. Cette large diffusion tissulaire est aussi partagée par les métabolites. L'élimination se fait essentiellement par l'urine et, à un moindre degré, par les fécès. L'élimination urinaire est de l'ordre de 20 % en 24 heures, presque entièrement sous forme de métabolites, dont la proportion de conjugués et de non conjugués est variable. **PRÉSENTATIONS, NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX** 306 585-6 ou 34009 306 585 6 7 : 30 comprimés enrobés sécables sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) - 3,50 euros – Remb. Séc. Soc. 15%. 559 005-8 ou 34009 559 005 8 0 : 50 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) - Collect. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** Liste I. Prescription limitée à 4 semaines. **EXPLOITANT :** sanofi-aventis France, 1-13 bd Romain Rolland - 75014 PARIS. Tél : 01 57 63 23 23. Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 (métropole), 0 800 626 626 (DOM-TOM) – Fax : 01 57 62 06 62. **DATE DE RÉVISION** Septembre 2010 /V1.