

août 2011

Lettre aux professionnels de santé

Méquitazine et modifications du Résumé des Caractéristiques du produit

Information destinée aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens

ERRATUM : Cette lettre annule et remplace celle adressée en juillet 2011.
Rubrique "contre-indications" : le traitement concomitant avec des arsénieux, le dolasétron IV, la dronédarone et le torémifène est également contre-indiqué.

Madame, Monsieur,

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) souhaite vous informer des récentes modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités à base de méquitazine (PRIMALAN® 5 mg et 10 mg, comprimés sécables, PRIMALAN® sirop, QUITADRILL® 5 mg comprimé sécable, des laboratoires Pierre Fabre Médicament).

La méquitazine est un antihistaminique H1 phénothiazinique indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques du type rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite et urticaire. Cette molécule est un mélange racémique à part égale de deux énantiomères, la l- et la d-méquitazine.

L'ensemble des éléments récents de sécurité d'emploi de la méquitazine et de ses énantiomères relatifs à l'allongement de l'intervalle QT, déposés par le laboratoire Pierre Fabre Médicament, ont fait l'objet d'une évaluation par l'Afssaps. Cette évaluation s'est basée sur les résultats des études électrophysiologiques cardiaques et des essais cliniques fournis par la firme, ainsi que sur les observations issues de la notification spontanée.

Les données expérimentales *in vitro* ou humaines disponibles mettent en évidence un risque potentiel de trouble du rythme cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT avec la l-méquitazine. Les données sont moins concluantes pour la forme d-, sans toutefois exclure son retentissement sur l'intervalle QT.

Ces données expérimentales et cliniques, bien que retrouvées dans des études réalisées avec des inhibiteurs enzymatiques et chez des métaboliseurs lents, se confrontent à une expérience en termes de pharmacovigilance beaucoup moins suggestive. En effet, à ce jour, aucun cas de troubles du rythme, perte de connaissance, vertige, convulsions enregistré avec la méquitazine n'a clairement établi une origine liée à un allongement du QT. Seule une observation de torsades de pointes chez une femme de 21 ans ayant un syndrome du QT long congénital et traitée concomitamment par spiramycine pour une rhinite, a été publiée en 1997. Dans ce cas, le syndrome du QT long congénital présent, et la responsabilité de la spiramycine dans l'augmentation du QT, déjà décrite à l'époque dans la littérature, est plutôt envisagé, même si un rôle favorisant de la méquitazine ne peut être écarté.

Au vu de ces résultats, il a été jugé nécessaire de modifier les RCP de ces spécialités afin d'actualiser les rubriques « Contre-indications », « Mises en garde », « Interactions médicamenteuses », « Effets indésirables », et « Surdosage » concernant le risque cardiovasculaire (Cf information détaillée au verso).

De plus, le statut de prescription et de délivrance de la méquitazine a été modifié de Prescription Médicale Facultative à Prescription Médicale Obligatoire (liste I des substances vénéneuses).

En conséquence, et conformément aux dispositions de l'article R.5132-1 du code de la santé publique, toute spécialité pharmaceutique à base de méquitazine ne peut désormais être délivrée que sur présentation d'une ordonnance ; la délivrance de ces médicaments ne pourra être renouvelée que sur indication écrite du prescripteur précisant le nombre de renouvellements ou la durée du traitement.

Enfin, nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr, ou dans le dictionnaire VIDAL).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Pr Dominique MARANINCHI
Directeur général de l'Afssaps

Actualisation des rubriques du RCP

« Contre-indications »

Ajout de :

« Traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT (amiodarone, **arsénieux**, bépridil, cisapride, diphémanil, disopyramide, dofétilide, **dolasétron IV**, **dronédarone**, erythromycine 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 ».

« Mises en garde »

Ajout de :

« Primalan® [ou Quitadrill®] est un racémique dont l'énantiomère I (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® [ou Quitadrill®] doit, dans ces conditions, être prudente au-delà de dix jours en raison d'un risque d'accumulation de l'énantiomère L (lévoméquitazine). »
« L'utilisation de Primalan® [ou Quitadrill®] 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) ».

« Interactions Médicamenteuses »

Ajout des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, médicaments sédatifs, médicaments atropiniques, associations contre-indiquées, associations déconseillées, et associations faisant l'objet de précaution d'emploi.

« Effets indésirables »

Affections cardiaques : ajout de « Une publication a rapporté une observation de torsades de pointes chez un patient présentant un syndrome du QT long congénital au cours d'un traitement associant la méquitazine et un macrolide »

« Surdosage »

Ajout de :

« En cas de surdosage, une surveillance symptomatique générale, avec monitoring cardiaque, incluant intervalle QT et rythme cardiaque pendant 48 heures, est recommandée ».

L'Afssaps met à disposition un nouveau service réservé aux professionnels de santé : **Afssaps-info**.
Ce service vous permettra de recevoir immédiatement par e-mail
les dernières informations de sécurité sanitaire.
Inscrivez-vous sur www.afssaps.fr/Inscription-Afssaps-Info