ANSM - Mis à jour le : 23/05/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRIMALAN 5 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Méquitazine..... 5 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé sécable contient 143,5 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé rond sécable blanc de diamètre 9 mm avec une barre de cassure.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des manifestations allergiques chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans :

- rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle),
- conjonctivite,
- urticaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE, A L'ADOLESCENT ET A L'ENFANT A PARTIR DE 6 ANS.

Adultes : 10 mg par jour en une ou 2 prises,

- soit 1 comprimé matin et soir ou 2 comprimés le soir.

Population pédiatrique :

Adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kg **:** 10 mg par jour en une ou 2 prises,

- soit 1 comprimé matin et soir ou 2 comprimés le soir.

Enfants âgés de 6 à 12 ans : 2,5 mg (soit ½ comprimé) par 10 kg de poids et par jour en 1 ou 2 prises par jour, soit :

- de 20 à 30 kg (soit environ de 6 à 10 ans) : ½ comprimé matin et soir ou 1 comprimé le soir,
- de 30 à 40 kg (soit environ de 10 à 12 ans) : ½ comprimé le matin et 1 comprimé le soir ou 1 comprimé et demi le soir.

PRIMALAN 5 mg, comprimé sécable ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route avec les formes comprimés. La forme buvable est mieux adaptée dans cette tranche d'âge.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

Il peut être souhaitable de privilégier les prises vespérales en raison d'un éventuel effet sédatif de la méquitazine chez certains sujets plus sensibles (enfants, sujets âgés).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Traitement concomitant avec 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,
- 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 urétro-prostatiques,
- Allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

PRIMALAN est un racémique dont l'énantionmère lévogyre (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).

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 d'allergie, 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 consulter le plus rapidement possible un médecin. En cas de modifications franches de l'hémogramme, le traitement devra être interrompu.

Ce médicament contient :

- du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament,

- moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

Précautions d'emploi

La méquitazine doit être utilisée avec prudence :

- 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 hypokaliémiants) 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 à l'origine de cet effet indésirable sont notamment des antiarythmiques de classes IA et Ill, certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause. Pour l'érythromycine 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.

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 des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine), de l'arsénieux, de l'hydroxychloroquine, de la méthadone, du crizotinib, du cotrimoxazole et des neuroleptiques. Cependant, le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquine ne suivent pas cet assouplissement et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes, suite à un arbitrage européen.

Associations contre-indiquées

Médicaments torsadogènes *(sauf antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et neuroleptiques susceptibles d'entraîner des torsades de pointes, arsénieux, l'hydroxychloroquine, le crizotinib, le cotrimoxazole et la méthadone, voir « associations déconseillées ») (voir rubrique 4.3) :*

- Antiarythmiques de classe IA (par exemple, disopyramide, hydroquinidine, quinidine),
- Antiarythmiques de classe III (par exemple, amiodarone, dronedarone, sotalol),
- Certains antiparasitaires (exemple, piperaquine, dihydroartémisinine),
- Certains antibiotiques (par exemple, érythromycine par voie intraveineuse, moxifloxacine, spiramycine),
- Certains antiémétiques (par exemple, dompéridone),
- Certains médicaments utilisés en cancérologie (par exemple, torémifène, vandétanib),
- Certains vasodilatateurs (par exemple, vincamine par voie intraveineuse),
- Certains antidépresseurs (par exemple, citalopram, escitalopram, hydroxyzine),
- Antihistaminiques (par exemple, mizolastine).

Associations déconseillées

+ 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.

+ Hydroxychloroquine

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

+ 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, fluphénazine, flupentixol, halopéridol,*

lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol) :

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

+ Parce que PRIMALAN est principalement métabolisé par le CYP2D6, la prise concomitante de médicaments connus pour être des inhibiteurs puissants de cette enzyme, tels que la paroxétine, fluoxétine, duloxétine ou le bupropion, cinacalcet, terbinafine, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Le risque de majoration des effets indésirables de la méquitazine est due à l'inhibition de son métabolisme.

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la méquitazine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Arsénieux

Augmentation du risque d'arythmies ventriculaires, surtout de torsades de pointe.

+ Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole + triméthoprime)

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

Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

+ Crizotinib

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

Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

+ Délamanid

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

Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

+ Oxybate de sodium

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

<u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u>

+ Anagrélide

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine

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, carvédilol, métoprolol, nébivolol) et autres agents bradycardisants

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Glasdégib

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 (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.

+ Médicament à l'origine d'un hypogonadisme masculin

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ 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

+ Inhibiteur de la cholinestérase (donézépil, rivastigmine, galantamine)

Risque possible de moindre efficacité de l'inhibiteur de la cholinestérase dû à l'effet antagoniste de la méquitazine sur le récepteur de l'acétylcholine. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Médicaments atropiniques et substances apparentées

Antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, 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.

+ Autres médicaments dépresseurs du système nerveux central

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, 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. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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 pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3.).

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure concernant la toxicité sur la fertilité chez l'homme et la femme.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

PRIMALAN a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients doivent être informés, en particulier les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence associés à la prise 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.

Il est préférable de commencer le traitement le soir.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA en fonction de leur fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (?1/1 000, 1/100), rare (?1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système de classe d'organe	Terme MedDRA Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	• Choc anaphylactique
Affections psychiatriques	• Hallucination et état confusionnel en particulier chez les sujets âgés • Nervosité • Agitation • Insomnie

Affections du système nerveux	• Sédation ou somnolence plus marquées en début de traitement • Dyskinésie • Tremblements • Des cas de troubles extrapyramidaux ont été rapportés avec les phénothiazines
Affections oculaires	• Trouble de l'accommodation • Mydriase
Affections cardiaques	• Tachycardie 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
Affections gastro-intestinales	• Bouche sèche • Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	• Réaction de photosensibilisation • Erythème • Eczéma • Prurit • Purpura • Urticaire • Angiœdème
Affections du rein et des voies urinaires	• Rétention urinaire

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

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

Un risque de convulsions, en particulier chez l'enfant, des troubles de la conscience, un coma peuvent être observés.

Un traitement symptomatique en milieu spécialisé est recommandé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIHISTAMINIQUE À USAGE SYSTÉMIQUE, code ATC : R06AD07.

La méquitazine est un antihistaminique H1 phénothiazinique qui se caractérise par :

- un effet sédatif d'origine histaminergique et adrénolytique centrale, qui est moindre que celui des autres antihistaminiques H1 de première génération. L'absence de sédation a été mise en évidence à la dose de 5 mg sur un effectif limité de volontaires sains. Elle pourrait ne pas se vérifier chez certains sujets plus sensibles (enfants, sujets âgés). La méquitazine est habituellement non sédative à la posologie de 5 mg, mais la marge thérapeutique est faible, car elle est sédative à 10 mg.

- un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques : Les antihistaminiques ont en commun la propriété de s'opposer, par antagonisme compétitif aux effets de l'histamine (voir rubrique 4.8).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La méquitazine est rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal. Le Tmax moyen varie de 3 à 6 heures après une prise unique ou répétée.

Après une dose unique, une augmentation de la Cmax et de l'AUC sont observées proportionnellement aux doses de 5 à 10 mg.

Après une administration répétée, l'état d'équilibre est atteint au 8^{e} jour de traitement (10 mg/jour). Une accumulation importante est observée avec un facteur d'accumulation moyen sur l'AUC compris entre 5 et 9 et une multiplication de la concentration maximale au moins par 3.

Distribution

Le volume apparent de distribution a une valeur élevée, traduisant une très forte diffusion de la méquitazine vers les milieux extravasculaires.

Biotransformation

La biotransformation constitue la voie d'élimination essentielle du produit.

In vitro, la méquitazine subie une hydroxylation par les microsomes du foie chez l'homme. Les CYP2D6 et CYP3A4 catalysent de façon majoritaire le métabolisme *in vitro* de la méquitazine en métabolites hydroxylés et S-oxydés respectivement.

In vivo, la méquitazine est le principal composant circulant, les métabolites hydroxylés et S-oxydés sont quantifiés approximativement 9 fois moins après administration de doses répétées.

Élimination

La demi-vie apparente d'élimination moyenne, après une prise unique et répétée, varie entre 18 et 38 heures.

L'excrétion de la méquitazine et de ses métabolites se fait principalement par voie biliaire. L'excrétion urinaire de la méquitazine inchangée est très faible.

Interactions médicamenteuses

In vitro, la méquitazine présent une activité inhibitrice puissante du CYP2D6 (IC_{50} moyen d'environ 2,5 µM). Il n'y a pas de preuve d'inhibition du CYP3A4 (IC_{50} > 50 µM).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et 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'embryotoxicité et le développement post natal, les données chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer le risque chez l'humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, gomme arabique, silice colloïdale anhydre, talc, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 ou 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
LES CAUQUILLOUS
81500 LAVAUR
FRANCE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 318 156 8 6 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/ Aluminium)
- 34009 336 469 4 3 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I