



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 septembre 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites 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).

THERALENE 4%, solution buvable en gouttes
Flacon de 30 ml + pipette doseuse (CIP : 310 530-8)

THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 50 (CIP : 310 528-3)

Laboratoires UCB PHARMA

alimémazine
Liste II

Date de l'AMM :

THERALENE 4%, solution buvable en gouttes : 6 octobre 1964, validée le 17 décembre 1997

THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable : 5 juin 1956, validée le 22 octobre 1986

Dernier rectificatif : 14 novembre 2005 (rubrique « Contre-indications » et « Grossesse et allaitement »)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Alimémazine

1.2. Indication

Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses :

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

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominante nocturne.

Insomnies occasionnelles.

Insomnies transitoires.

THERALENE 4% a également l'indication :

- Prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant.

1.3. Posologie

Comprimé : réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Solution buvable : réservé à l'adulte et au nourrisson de plus de 12 mois. Utiliser la pipette doseuse, qui doit être tenue verticalement.

- Antihistaminique, antitussif :

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours).

Les prises sont à renouveler en cas de besoin au cours de la journée, sans dépasser 4 prises par jour.

En cas de toux, le traitement est limité aux horaires où survient la toux.

- Adulte : 1 à 2 comprimés, ou 10 à 20 ml de sirop, ou 5 à 10 gouttes, par prise.
- Enfant de plus de 6 ans (soit 20 kg) : 0,125 à 0,250 mg/kg/prise, soit ½ à 1 comprimé par prise.
- Enfant, nourrisson de plus de 12 mois (solution buvable) : 0,125 à 0,250 mg/kg/prise, soit 0,25 à 0,5 ml de sirop/kg/prise ou 0,1 à 0,2 goutte/kg/prise.

Il convient de privilégier les prises vespérales en raison de l'effet sédatif prononcé de l'alimémazine.

- Effets sur le sommeil :

Une prise au moment du coucher.

- Adulte : 5 à 20 mg, soit 1 à 4 comprimés, ou 5 à 20 gouttes.
- Enfant de plus de 6 ans : 0,25 à 0,50 mg/kg, soit :
 - . enfant de 20 à 40 kg (6 à 10 ans) : 1 comprimé ;
 - . enfant de 40 à 50 kg (10 à 15 ans) : 2 comprimés.
- Enfant de plus de 3 ans (solution buvable) : 0,25 à 0,50 mg/kg, soit 0,5 à 1 ml de sirop/kg ou 0,2 à 0,5 goutte/kg.

- Prémédication anesthésique chez l'enfant et le nourrisson de plus de 12 mois (solution buvable) : 1 à 2 mg/kg.

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

Avis de la commission du 19 novembre 1999 (réévaluation du SMR)

Le service médical rendu par cette spécialité est faible (insomnies occasionnelles et transitoires).

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2007)

R06AD01

R : Système respiratoire
R06 : Antihistaminiques à usage systémique
R06A : Antihistaminiques à usage systémique
R06AD : Dérivés de la phénothiazine
R06AD01 : Alimémazine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les anti-histaminique H1 à propriétés anti-cholinergiques indiqués chez l'adulte ou l'enfant sous forme comprimé ou buvable. THERALENE est le seul à avoir les 3 indications allergie, toux et insomnies occasionnelles et transitoires.

- Comprimés :
 - ALLERGEFON 2 mg : carbinoxamine (manifestations allergiques)
 - DIMEGAN 12 mg : bromphéniramine (manifestations allergiques)
 - PHENERGAN 25 mg : prométhazine (manifestations allergiques et insomnies occasionnelles et transitoires)
 - PRIMALAN 5 mg : méquitazine (manifestations allergiques)
 - PRIMALAN 10 mg : méquitazine (manifestations allergiques)
- Formes buvables :
 - DIMEGAN 0,04, sirop : bromphéniramine (manifestations allergiques)
 - NOPRON 15 mg/5 ml : niaprazine (insomnie occasionnelle de l'enfant)
 - PRIMALAN, sirop : méquitazine (manifestations allergiques)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de tous les médicaments indiqués dans le traitements des manifestations allergiques (antihistaminiques non anticholinergiques par voie générale et locale, cromones et corticoïdes par voie générale ou locale, collyres non corticoïdes indiqués dans la conjonctivite allergique), dans le traitement de la toux non productive gênante (dérivés morphiniques, antihistaminiques, autres) et des hypnotiques indiqués dans le traitement des insomnies occasionnelles et transitoires.

L'hydroxysine (anti-histaminique dérivé de la pipérazine non apparenté chimiquement aux phénothiazines), faisant partie de la classe des anxiolytiques est indiquée dans les manifestations mineures de l'anxiété mais aussi dans la prémédication à l'anesthésie générale, le traitement symptomatique de l'urticaire (ATARAX 25 et 100 mg comprimé et solution buvable) et dans les troubles de l'insomnie chez l'enfant (ATARAX 25 mg comprimé et solution buvable).

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

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

Selon les données du dernier PSUR (1^{er} décembre 1997 à 30 novembre 2002) aucun nouvel effet indésirable non identifié précédemment n'a été observé.

Sur 117 cas notifiés (pour 614.545 unités vendues de la forme comprimé, 1.830.726 unités de la forme sirop et 5.411.595 unités de la solution buvable) THERALENE a été prescrit isolément dans 11 cas. Les causes d'effets indésirables ont été les suivantes :

- coma ou somnolence à la suite de surdosages accidentels ou volontaires : 3 cas
- somnolence (sans surdosage) : 2 cas
- somnolence liée à une confusion avec un autre médicament : 1 cas
- éruption cutanée érythémateuse : 1 cas
- tachycardie : 2 cas dont 1 chez un nourrisson de 20 jours
- thrombocytopénie : 1 cas
- décès au décours d'une crise cardiaque : 1 cas

Les effets indésirables mentionnés dans le RCP sont les suivants :

Effets neurovégétatifs :

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement
- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, rétention urinaire
- hypotension orthostatique
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration
- incoordination motrice, tremblements (plus fréquent chez le sujet âgé)
- confusion mentale, hallucinations
- plus rarement, mais notamment chez le nourrisson : effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.

Réactions de sensibilisation :

- érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante
- oedème, plus rarement oedème de Quincke
- choc anaphylactique
- photosensibilisation.

Effets hématologiques :

- leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle
- thrombocytopénie
- anémie hémolytique.

THERALENE est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité aux antihistaminiques
- enfant de moins de 6 ans (comprimé)
- antécédents d'agranulocytose à d'autres phénothiazines
- risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthroprostatiques
- risque de glaucome par fermeture de l'angle.

THERALENE doit être utilisée avec prudence :

- chez le sujet âgé ayant :
 - . une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, aux vertiges et à la sédation ;
 - . une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ;

- . une éventuelle hypertrophie prostatique ;
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines ;
- en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale sévère (en raison du risque d'accumulation).

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

▪ THERALENE 4%, solution buvable en gouttes :

La solution buvable a fait l'objet de 423.000 prescriptions au cours de l'année et a été prescrite majoritairement dans les pathologies suivantes :

- troubles du sommeil	: 29%
- épisodes dépressifs	: 22%
- autres troubles anxieux	: 7%
- psychoses non organiques (sans précision)	: 6%
- schizophrénie	: 5%
- troubles affectifs bipolaires	: 4%

La solution buvable a été essentiellement prescrite chez l'adulte, les prescriptions chez l'enfants (9 mois à 14 ans) représentant seulement 1,6% des prescriptions. Chez les plus de 65 ans, elles représentent 27% de l'ensemble des prescriptions.

Chez l'enfants, la solution buvable est prescrite dans les troubles du sommeil, la toux et la varicelle.

La durée moyenne de traitement prescrite a été de 35 jours. Elle est plus faible chez l'enfant (entre 8 et 15 jours selon la tranche d'âge).

▪ THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable :

La forme comprimé a fait l'objet de 71.000 prescriptions au cours de l'année et a été prescrite majoritairement dans les pathologies suivantes :

- troubles du sommeil	: 32%
- épisodes dépressifs	: 21%
- psychoses non organiques (sans précision)	: 10%
- autres troubles anxieux	: 4%
- schizophrénie	: 4%

La forme comprimé a été prescrite uniquement chez l'adulte de plus de 20 ans. Les prescriptions chez le sujet de plus de 65 ans représentent 10% de l'ensemble des prescriptions.

La durée moyenne de traitement prescrite a été de 36 jours. Elle est plus importante chez les plus de 65 ans (entre 45 et 90 jours en moyenne selon les tranches d'âge).

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

- Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire :

Les manifestations allergiques ne sont pas graves mais elle peuvent évoluer vers une dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Etant donné le risque de survenue d'effets indésirables potentiellement graves (notamment effets anticholinergiques périphériques, effets neurologiques extrapyramidaux et psychocognitifs), le rapport efficacité/effets indésirables est modeste dans cette indication.

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par THERALENE 4%, solution buvable et THERALENE 5 mg comprimé pelliculé sécable est insuffisant dans cette indication.

- Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominante nocturne :

Les toux non productives gênantes n'ont pas de caractère de gravité.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Etant donné le risque de survenue d'effets indésirables potentiellement graves (notamment effets anticholinergiques périphériques, effets neurologiques extrapyramidaux et psychocognitifs), le rapport efficacité/effets indésirables est modeste dans cette indication.

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par THERALENE 4%, solution buvable et THERALENE 5 mg comprimé pelliculé sécable est insuffisant dans cette indication.

- Insomnies occasionnelles Insomnies transitoires :

Les troubles de l'endormissement n'entraînent, en règle générale, ni complications graves ni handicap mais peuvent, en cas de caractère persistant, entraîner une dégradation parfois marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Etant donné le risque de survenue d'effets indésirables potentiellement graves (notamment effets anticholinergiques périphériques, effets neurologiques extrapyramidaux et psychocognitifs), le rapport efficacité/effets indésirables est modeste dans cette indication.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention après échec des mesures comportementales et des autres traitements médicamenteux disponibles ou dans des cas particuliers (notamment en cas de pharmacodépendance avec les benzodiazépines ou de contre-indication de celles-ci).

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par THERALENE 4%, solution buvable et THERALENE 5 mg comprimé pelliculé sécable est faible dans cette indication.

- Prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant (solution buvable uniquement) :

L'anesthésie générale peut entraîner des complications graves, voire engager le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Etant donné le risque de survenue d'effets indésirables potentiellement graves (notamment effets anticholinergiques périphériques, effets neurologiques extrapyramidaux et psychocognitifs), le rapport efficacité/effets indésirables est modeste dans cette indication. Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par THERALENE 4%, solution buvable est insuffisant dans cette indication.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

- Manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire :

Les anti-histaminiques H1 de seconde génération font partie du traitement de première intention des rhinites allergiques intermittentes légères et modérées-sévères et des formes persistantes légères. Les anti-histaminiques de 1^{ère} génération sont déconseillés dans cette indication^{1,2}. Les antihistaminiques H1 sont également recommandés en traitement de deuxième intention dans les formes persistantes sévères en association à un corticoïde nasal après échec du corticoïde nasal seul.

Dans la conjonctivite allergique, les mesures de première intention sont l'éviction de l'allergène et le lavage de l'œil. Secondairement, on aura recours aux collyres antiallergiques (antihistaminiques, antidégranulants mastocytaires et principes actifs à double action antihistaminique et antidégranulante mastocytaire). 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. Les antihistaminiques oraux de seconde génération sont employés lorsque la conjonctivite allergique est associée à une rhinite.

Dans l'urticaire, les anti-histaminiques H1 constituent le traitement de choix de l'urticaire chronique car ils sont efficaces sur l'œdème et le prurit. Il s'agit d'un traitement prolongé ; aussi utilise-t-on de préférence les anti-H1 de seconde génération dont la demi-vie est longue et qui entraînent moins d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses (grade A, ANAES 2003³). Il n'existe pas d'éléments dans la littérature permettant de privilégier une molécule donnée. En cas de résistance à un traitement anti-histaminique H1, deux stratégies reflétant les pratiques professionnelles et les avis d'expert sont proposées : le remplacement de l'anti-H1 de seconde génération par une autre molécule de cette classe ou l'association de deux anti-H1. Eventuellement, cette association pourra comprendre un anti-histaminique H1 de première génération administré le soir (l'hydroxysine sera utilisée préférentiellement).

En cas d'échec des stratégies précédentes (situations rares), l'orientation thérapeutique se fera au cas par cas. Dans certains cas, il peut être envisagé de prendre en charge les facteurs psychologiques au cours de l'urticaire chronique.

Par conséquent, l'alimémazine n'a pas de place dans le traitement des manifestations allergiques.

¹ van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000;55(2):116-34.

² ARIA : Allergic Rhinitis and its Impact on asthma. In collaboration with the world Health organization. J Allergy clin Immunol 2001 Nov ; 108 (5 suppl) : S147-334.

³ ANAES-Société Française de Dermatologie. Conférence de consensus « Prise en charge de l'urticaire chronique » (janvier 2003)

- Toux non productive gênante, en particulier à prédominance nocturne :

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient d'en rechercher toute cause curable⁴. Seules les toux gênantes nécessitent un traitement.

Le traitement doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.

Si la toux résiste à un antitussif administré à posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique.

Les associations fixes d'antitussifs ne sont pas recommandées (difficulté d'ajustement posologique, addition des effets indésirables).

Les antitussifs centraux (codéine, dextrométorphan, pholcodine, noscapine) non associés ont un meilleur rapport efficacité/effets indésirables et sont habituellement utilisés dans cette indication.

Par conséquent, l'alimémazine n'a pas de place dans le traitement des toux non productives gênantes.

- Insomnies occasionnelles et transitoires :

Chez l'adulte :

La prise en charge des insomnies occasionnelles et transitoires repose surtout sur des mesures non médicamenteuses (respect des règles élémentaires d'hygiène de vie et du sommeil, soutien psychologique, techniques cognitivo-comportementales). Un traitement médicamenteux n'est en principe pas recommandé sauf si l'insomnie survient de manière prévisible (insomnie occasionnelle lors d'un voyage par exemple), dans ce cas, un inducteur de sommeil peut être prescrit pour 2 ou 3 nuits seulement, ou consécutivement à la survenue d'un événement très perturbant (insomnie transitoire), dans ce cas, le traitement doit être limité à quelques semaines (2 à 4 semaines maximum).

Les traitements médicamenteux de première intention sont les hypnotiques (benzodiazépines et molécules apparentées) voire les anxiolytiques en cas de composante anxieuse prépondérante de l'insomnie. Les anti-histaminiques H1 de 1^{ère} génération peuvent avoir un intérêt en seconde intention après échec des mesures comportementales et des autres traitements médicamenteux ou dans des cas particuliers (notamment en cas de pharmacodépendance avec les benzodiazépines ou de contre-indication de celles-ci).

Chez l'enfant :

Les troubles du sommeil de l'enfant sont rarement considérés comme une pathologie à part entière.

La distinction entre troubles « normaux » et troubles « pathologiques » est la problématique essentielle des troubles de l'endormissement de l'enfant. Cette distinction est très largement subjective et dépend essentiellement de la conscience qu'en ont les parents, de leurs attentes et de leur interprétation des comportements du sommeil, sans compter l'influence non négligeable des contextes culturels et familiaux.

Les étiologies des troubles de l'endormissement chez l'enfant sont essentiellement comportementales (75% des cas). Chez le jeune enfant, ils sont en rapport avec un conditionnement négatif à l'endormissement dans de nombreux cas. Ainsi, l'approche thérapeutique doit être prioritairement d'ordre comportemental et éducationnel.

Ces mesures comportementales consistent essentiellement en une bonne hygiène du sommeil : environnement propice, horaires de coucher et de lever adaptés, éviter des activités excitantes avant le coucher. L'approche cognitivo-comportementale est d'une grande utilité lorsqu'un changement dans le comportement des parents est attendu.

Selon les experts, les troubles du sommeil représentent la première cause de prescription de psychotropes chez l'enfant de moins de 3 ans en France, et l'exposition précoce aux psychotropes pourrait être un facteur de risque de consommation excessive de médicaments hypnotiques à l'âge adulte. Un traitement médicamenteux chez l'enfant doit rester

⁴ Société Française d'ORL. Recommandations pour la pratique clinique : « Prise en charge des rhinites chroniques » (22 juin 2005)

exceptionnel, pendant une durée la plus courte possible (2 semaines au maximum), et ne doit être envisagé qu'après une longue discussion avec les parents. Il doit être instauré en seconde intention, dans certaines insomnies d'endormissement liées à un état d'hyper-éveil, en cas d'échec du traitement comportemental seul. Les antihistaminiques phénothiaziniques sont déconseillés en raison des risques d'effets neurologiques extrapyramidaux et psychocognitifs des phénothiaziniques.

▪ Prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant

Dans la prémédication de l'enfant, avant anesthésie générale, l'anxiolyse est obtenue essentiellement par le midazolam, éventuellement associé à de la clonidine voire de la kétamine. En cas d'hyper-réactivité bronchique (enfant asthmatique), le salbutamol, le salmétérol ou un atropinique comme l'ipratropium sont recommandés. En cas d'emploi de myorelaxant hautement libérateur en histamine, les anti-histaminiques H1 ou H2 peuvent avoir un intérêt⁵.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication insomnies occasionnelles et transitoires et à la posologie de l'AMM correspondante.

Conditionnements :

Les conditionnements de THERALENE 5 mg en boîte de 50 comprimés et THERALENE 4% en flacon de 30 ml ne sont pas adaptés à un traitement de courte durée (quelques jours pour les insomnies occasionnelles).

Taux de remboursement :

35%

⁵ Association des Anesthésistes-Réanimateurs Pédiatriques d'expression française (ADARPEF)
Préparation à l'intervention-Environnement péri-opératoire.
10^e Journées des Clubs de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (septembre 2004).