

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 septembre 2015

### THERALENE 4%, solution buvable en gouttes

B/1 flacon de 30 ml avec pipette doseuse (CIP : 34009 310 530 8 8)

### THERALENE 5mg, comprimé pelliculé sécable

B/50 (CIP : 34009 310 528 3 8)

Laboratoire EREMPHARMA

DCI	alimémazine
Code ATC (2014)	R06AD01 (antihistaminique à usage systémique, dérivé de la phénothiazine)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« <b>Insomnies occasionnelles.</b>  <b>Insomnies transitoires</b>  <b>Traitement symptomatique des <u>manifestations allergiques</u> diverses :</b>  - rhinite (saisonnière ou perannuelle),  - conjonctivite,  - urticaire.  <b>Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne. »</b></p> <p><b>THERALENE 4 % a également l'indication :</b>  - « <b>Prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant</b> ».</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	THERALENE 4 %, solution buvable en gouttes : 17 décembre 1997 THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable : 22 octobre 1986 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC	2014 R                    Système respiratoire R06                Anti-histaminiques à usage systémique R06A              Anti-histaminiques à usage systémique R06AD            Dérivé de la phénothiazine R06AD01        Alimémazine
----------------	---

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de réévaluation du 14 décembre 2011, la Commission a considéré que le SMR de THERALENE était :

- faible dans les insomnies occasionnelles et les insomnies transitoires ;
- insuffisant les indications :
  - traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, et urticaire ;
  - traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominante nocturne ;
  - prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant (pour la solution buvable uniquement).

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Insomnies occasionnelles.

Insomnies transitoires

Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses :

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

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

THERALENE 4 %, a également l'indication :

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

## 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 (PSUR couvrant la période du 04/01/2010 au 31/03/2011).

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

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

Pour rappel, selon le RCP :

THERALENE est contre-indiqué dans les situations suivantes :

hypersensibilité aux antihistaminiques,

- enfants de moins de 6 ans,
- antécédents d'agranulocytose à d'autres phénothiazines,
- risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques,
- risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coeliaque),

et généralement déconseillé :

- pendant le 1er trimestre de la grossesse,
- en cas d'allaitement
- en association avec le sultopride.

Les caractéristiques pharmacologiques de l'alimémazine sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale intensité et liés ou non à la dose :

▪ 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, risque de 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: effets à type d'excitation: agitation, nervosité, insomnie.

▪ Réaction de sensibilisation :

- érythèmes, eczéma, prurit, purpura, urticaire éventuellement géante,
- œdème, plus rarement œdème de Quincke,

- choc anaphylactique,
- photosensibilisation;
  - Effets hématologiques :
- leucopénie, neutropénie, agranulocytose exceptionnelle;
- thrombocytopénie,
- anémie hémolytique.

Un surdosage peut provoquer des convulsions (surtout chez l'enfant), des troubles de la conscience, un coma.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014) :  
 THERALENE 4 %, solution buvable a fait l'objet de 377 869 prescriptions.  
 THERALENE 5 mg, comprimé a fait l'objet de 160 367 prescriptions.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 14 décembre 2011 la place de THERALENE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée dans ses différentes indications.

### 4.4.1 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<sup>ère</sup> 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).

La recommandation de la SFTG-HAS<sup>2</sup> précise que l'alimémazine figure parmi les antihistaminiques H1 ayant l'indication « insomnie » qui peuvent être utilisés chez l'adulte, mais sont à déconseiller chez le sujet âgé (effets atropiniques non négligeables).

#### ▪ 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 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.

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

► D'après les **recommandations de l'Académie Européenne d'Allergologie (2000)**<sup>1</sup>, 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 antihistaminiques 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.

- 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 antihistaminiques 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.

<sup>1</sup> 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 stratégie thérapeutique issue des **recommandations ARIA** (actualisation en 2008<sup>2</sup> et 2010<sup>3</sup>) 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.

► La publication du **GA<sup>2</sup>LEN** (Global Allergy and Asthma European Network)<sup>3</sup> met en garde contre les risques liés aux effets indésirables des antihistaminiques de 1<sup>ère</sup> génération, notamment les risques d'accidents liés à l'effet sédatif, de décès en cas de surdosage notamment chez les nourrissons et les enfants et de troubles cognitifs chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

#### 4.4.3 Toux non productive gênante, en particulier à prédominance nocturne

Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient d'en rechercher toute cause curable<sup>4</sup>.

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, dextrométhorphan, 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.

#### 4.4.4 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

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

<sup>3</sup> 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

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

libérateur en histamine, les anti-histaminiques H1 ou H2 peuvent avoir un intérêt<sup>5</sup>.

## 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 14 décembre 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 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.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par THERALENE 4 %, solution buvable et THERALENE 5 mg, comprimé reste faible dans les insomnies occasionnelles et les insomnies transitoires.**

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

- ▶ Les manifestations allergiques ne sont pas graves mais elles 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.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par THERALENE 4 %, solution buvable et THERALENE 5 mg, comprimé reste insuffisant dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire.**

#### 5.1.3 Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne

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

---

<sup>5</sup> Association des Anesthésistes-Réanimateurs Pédiatriques d'expression française (ADARPEF)  
Préparation à l'intervention-Environnement péri-opératoire.  
10<sup>e</sup> Journées des Clubs de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (septembre 2004).  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis 1

- ▮ 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.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par THERALENE 4 %, solution buvable et THERALENE 5 mg, comprimé reste insuffisant dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominante nocturne.**

#### **5.1.4 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.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par THERALENE 4 %, solution buvable reste insuffisant dans la prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant (solution buvable uniquement).**

## **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 insomnies occasionnelles et les insomnies transitoires.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans :

- Traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses : rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire.
- Traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominante nocturne.

▮ **Taux de remboursement proposé : 30 %**

#### **▮ Conditionnements**

Le conditionnement de THERALENE 5 mg, comprimé en Boîte de 50 est adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.