



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 janvier 2017

méclozine (chlorhydrate de)

AGYRAX 25 mg, comprimé sécable

B/15 (CIP : 34009 334 883 8 3)

Laboratoire TERALI

Code ATC	R06AE05 (antihistaminique à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Chez l'adulte Traitement symptomatique de la crise vertigineuse. Prévention et traitement du mal des transports. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Procédure nationale : 7 août 1967 (visa), 23 novembre 1976 (AMM), 20 mai 1992 (AMM validée) Rectificatifs : <ul style="list-style-type: none">- 04/10/2013 : modifications portant sur les rubriques 4 et 5 du RCP (données cliniques et propriétés pharmacologiques)- 14/04/2015 : modification portant sur la modification du titulaire de l'AMM- 30/07/2015 : modification portant sur la durée de conservation et sur les conditions de prescriptions et de délivrance.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	R Système respiratoire R06 Antihistaminiques pour usage systémique R06A Antihistaminiques pour usage systémique R06AE Dérivés de pipérazine R06AE05 méclozine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 29/01/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 05/10/2011, la Commission a considéré que le SMR de AGYRAX restait modéré dans l'indication « Traitement symptomatique de la crise vertigineuse » et insuffisant dans l'indication « Prévention et traitement du mal des transports ».

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Chez l'adulte
Traitement symptomatique de la crise vertigineuse.
Prévention et traitement du mal des transports. »

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 01/09/2010 au 31/12/2015). L'analyse de ces données n'a pas conduit à la mise en évidence d'un nouveau signal de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP portant sur l'ensemble des données cliniques ont été réalisées (voir le détail en Annexe).

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

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2016), AGYRAX a fait l'objet de 64.267 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les vertiges et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05/10/2011, la place d'AGYRAX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Vertiges chez l'adulte : stratégies diagnostiques, place de la rééducation vestibulaire. ANAES 1997.

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 05/10/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement symptomatique de la crise vertigineuse

► Le vertige est une sensation désagréable de mouvement des objets environnants par rapport à soi-même ou de soi-même par rapport aux objets. Les vertiges n'entraînent, en règle générale, ni complications graves, ni handicap, mais peuvent, par leur caractère persistant, entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie

► AGYRAX entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

► Cette spécialité est un médicament de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AGYRAX reste modéré dans l'indication « Traitement symptomatique de la crise vertigineuse ».

5.1.2 Prévention et traitement du mal des transports

► Le mal des transports ou cinétose, se caractérise par des signes végétatifs (nausées, vomissements, pâleur, hypersalivation) et parfois neurologiques (céphalées, somnolence, incoordination motrice, torpeur) survenant à la suite d'une exposition à des stimulations sensorielles inhabituelles. Le mal des transports n'entraîne, en règle générale, ni complications graves, ni handicap, et peut, exceptionnellement, entraîner une dégradation de la qualité de vie.

► AGYRAX entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

► Cette spécialité est un médicament de première intention.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses à cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments et au vu de l'absence de gravité du mal des transports, la Commission considère que le service médical rendu par AGYRAX reste insuffisant dans la « Prévention et traitement du mal des transports ».

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 l'indication « Traitement symptomatique de la crise vertigineuse » et aux posologies de l'AMM et un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « Prévention et traitement du mal des transports ».

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

► **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Rubriques du RCP	Libellé du précédent RCP	Modifications d'AMM intervenues au cours des 5 dernières années		
		2013 (04/10/2013)	2015 (14/04/2015)	2015 (30/07/2015)
4.1. Indication thérapeutique	Traitement symptomatique de la crise vertigineuse. Prévention et traitement du mal des transports	Chez l'adulte : Traitement symptomatique de la crise vertigineuse. Prévention et traitement du mal des transports.		
4.3. Contre-indications :	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la méclozine, • Liée à l'effet anticholinergique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Risque de glaucome par fermeture de l'angle ○ Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétrorostatiques. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la méclozine, à un des composants du produit ou à un des dérivés de la pipérazine • Insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2) • Liée à l'effet anticholinergique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Risque de glaucome par fermeture de l'angle ○ Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétrorostatiques. 		
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>Mises en garde :</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.</p> <p>Précautions d'emploi:</p> <p>L'absorption de boissons alcoolisées est déconseillée pendant le traitement</p>	<p>Mises en garde spéciales</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>En raison de ses propriétés anticholinergiques, AGYRAX doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une sténose du pylore, • une diminution de la motilité gastro-intestinale, • une myasthénie, • une démence. 		

		<p>Le produit doit être utilisé avec précaution chez le sujet âgé plus sensible aux effets anticholinergiques de la méclozine ; il est donc préférable de commencer le traitement à la plus petite dose recommandée.</p> <p>Le produit doit être utilisé avec précaution chez le patient épileptique.</p> <p>Le traitement par AGYRAX devra être arrêté 4 jours avant des tests allergiques pour éviter d'influer sur les résultats des tests.</p> <p>L'absorption de boissons alcoolisées est déconseillée pendant le traitement.</p>		
--	--	--	--	--

<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>Potentialisation des dépresseurs du système nerveux central (hypnotiques, anesthésiques)</p> <p>Prendre en compte la potentialisation des effets atropiniques en cas d'association avec d'autres substances anticholinergiques (autres antihistaminiques, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques imipraminiques)</p>	<p>MÉDICAMENTS ATROPINIQUES</p> <p>Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc</p> <p>Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.</p> <p>MÉDICAMENTS SÉDATIFS</p> <p>Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.</p> <p>Association déconseillées (voir aussi rubrique 4.4)</p> <p>+ Alcool</p>		
---	---	---	--	--

		Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. 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.		
4.6. Grossesse et allaitement	<p>Chez l'animal, l'expérimentation a mis en évidence un effet tératogène.</p> <p>Chez la femme enceinte, en raison de l'absence de données épidémiologiques suffisantes et bien que l'on ait constaté à ce jour aucun effet tératogène, il convient de s'abstenir de prescrire Agyrax pendant les trois premiers mois de la grossesse.</p>	<p>Grossesse :</p> <p>Compte tenu des données disponibles, l'utilisation du chlorhydrate de méclozine est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.</p> <p>En cas de traitement en fin de grossesse, tenir compte des propriétés atropiniques et sédatives de cette molécule pour la surveillance du nouveau-né.</p> <p>Allaitement :</p> <p>Le passage du chlorhydrate de méclozine dans le lait maternel n'est pas connu. Compte tenu des possibilités de sédation ou d'excitation paradoxale du nouveau-né, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.</p>		
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	<p>AGYRAX peut provoquer une discrète somnolence en début de traitement.</p> <p>Il importe d'en tenir compte chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machine.</p>	<p>AGYRAX peut provoquer une somnolence. Il importe d'en tenir compte chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machine, chez lesquels l'association à l'alcool ou d'autres médicaments sédatifs est par ailleurs déconseillée (voir rubrique 4.5).</p>		

4.8. Effets indésirables	<p>L'effet anticholinergique peut entraîner une sécheresse buccale, une rétention urinaire, des troubles de l'accommodation, de la confusion mentale chez le sujet âgé.</p>	<p>Les effets indésirables d'AGYRAX sont principalement liés à son action sur le système nerveux central, à ses effets anticholinergiques et aux réactions d'hypersensibilité qu'il peut provoquer. Ils sont listés ci-dessous par classe d'organes. Les effets indésirables considérés comme pouvant être les plus fréquents sont la somnolence ou la sédation. La sécheresse de la bouche est un effet indésirable fréquent. Une vision trouble, nausées et vomissements surviennent rarement.</p> <p><i>Affections cardiaques</i> : palpitations, tachycardie</p> <p><i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i> : acouphènes, vertiges</p> <p><i>Affections oculaires</i> : diplopie, vision trouble</p> <p><i>Affections gastro-intestinales</i> : douleur abdominale, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, nausées, vomissements</p>		
---------------------------------	---	--	--	--

		<p><i>Troubles généraux</i> : fatigue, faiblesse</p> <p>Affections du système immunitaire : choc anaphylactique.</p> <p>Investigations : prise de poids</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, augmentation de l'appétit</p> <p><i>Affections du système nerveux</i> : étourdissements, maux de tête, paresthésie, sédation, somnolence, troubles du mouvement (y compris syndrome Parkinsonien)</p> <p><i>Affections psychiatriques</i> : anxiété, humeur euphorique, excitabilité, hallucinations, insomnie, troubles psychotiques, troubles de la mémoire, désorientation, confusion et paranoïa.</p> <p><i>Troubles rénaux et urinaires</i> : dysurie, polyurie, rétention urinaire</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : gorge sèche, sécheresse nasale</p> <p>Troubles vasculaires : hypotension</p> <p>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : rash, urticaire.</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>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. www.ansm.sante.fr.</p>		
<p>4.9. Surdosage</p>	<p>En cas de surdosage, l'hypersédation serait la manifestation la plus fréquente. Il faudra alors penser à une polyintoxication médicamenteuse. Le vomissement sera provoqué s'il ne survient pas spontanément. Un lavage gastrique immédiat est également conseillé. Dans les cas graves, une surveillance classique de réanimation sera entreprise.</p>	<p>Symptômes :</p> <p>Comme avec les autres traitements antihistaminiques, les symptômes observés en cas de surdosage résultent de l'action sur le système nerveux central : assoupissement, coma ou excitation, crise convulsive et dépression post-ictale.</p> <p>Des effets de surdosage en anti-cholinergiques peuvent également être observés tels que pupilles dilatées, rougeur brusque du visage, bouche sèche, excitation, hallucination, crise tonico-clonique. D'autres effets ont également été observés : ataxie, tremblements, psychoses, hyperthermie, hypotension,</p>		

		<p>hypertension, tachycardie et arythmie. Des syndromes extrapyramidaux ont été rapportés.</p> <p>Les symptômes observés en cas de surdosage important incluent : œdème cérébral, coma profond, dépression respiratoire, collapsus cardio-respiratoire, voire décès.</p> <p>Prise en charge :</p> <p>Il n'y a pas d'antidote spécifique. Une surveillance des fonctions vitales, et, si nécessaire, un traitement symptomatique devront être mis en place en milieu spécialisé.</p>		
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Antihistaminique H1</p> <p>Antivertigineux</p> <p>Antiémétique</p> <p>Chez l'homme la méclozine inhibe la réaction à la stimulation labyrinthique électrique.</p>	<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Code ATC : R06AE05 (antihistaminiques à usage systémique)</p> <p>La méclozine est un dérivé de la pipérazine.</p> <p>Vertiges, nausées et vomissements ne sont pas des maladies mais des symptômes témoignant d'un dysfonctionnement de l'organisme ou d'un mauvais fonctionnement organique. Le traitement de la cause dépend de la maladie sous-jacente et peut ou pas nécessiter de traiter.</p> <p>Le mécanisme d'action anti-émétique, en cas de mal des transports et en cas de vertiges de la méclozine, n'est pas complètement élucidé mais probablement lié à son activité centrale anticholinergique et à son action dépressive sur le système nerveux central.</p>		
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Après administration orale, l'élimination se fait en majorité dans les fèces et les urines.</p>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Absorption :</p> <p>Administré sous forme de sirop ou de comprimé, la méclozine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal chez le sujet à jeun. Le pic plasmatique (C_{max}) est obtenu en 1,5 h (solution orale) à 2,2 h (comprimé) après administration orale. Après administration orale unique de 50 mg chez l'adulte sous forme de comprimé, la C_{max} est de 92 ng/ml.</p> <p>Distribution :</p> <p>Il n'y a pas de donnée disponible chez l'homme.</p> <p>Biotransformation :</p> <p>La méclozine est largement métabolisée. Les voies métaboliques incluent la N-oxydation, la N-déalkylation</p>		

		<p>oxydative, la méthyl-oxydation, l'hydroxylation aromatique, la O-méthylation, les glucuro et taurine conjugaisons.</p> <p>Elimination :</p> <p>La demi-vie de la méclozine chez l'adulte est approximativement de 5,7 à 11 heures. La clairance corporelle totale apparente suite à l'administration de 50 mg de solution est de 59 L/h. La méclozine n'est pas excrétée inchangée dans l'urine.</p> <p>Population particulière :</p> <p>La pharmacocinétique de la méclozine n'a pas été étudiée ni chez le sujet âgé, ni chez l'enfant.</p> <p>Insuffisant rénal :</p> <p>La méclozine n'est pas excrétée inchangée dans l'urine. En conséquence, une fonction rénale altérée aura peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la méclozine.</p> <p>Insuffisant hépatique :</p> <p>L'influence d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique de la méclozine n'a pas été évaluée. Etant donné qu'il semble exister une contribution hépatique à l'élimination de la méclozine, une atteinte hépatique pourra avoir des effets sur la pharmacocinétique de la méclozine.</p>		
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES		<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Des études de toxicité aiguë et en administrations répétées menées chez le rat et le chien n'ont pas mis en évidence de risque particulier chez l'homme. Des études de toxicité de la reproduction montrent un effet tératogène chez le rat mais pas chez les autres espèces à des doses correspondant à 25-50 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Une activité antiarythmique et des effets sur la conduction cardiaque ont été observés lors d'expérimentations animales à des niveaux d'exposition considérés comme excessifs par rapport à l'exposition humaine maximale ce qui montre peu de pertinence par rapport à l'utilisation clinique.</p>		
6.3. Durée de conservation	7 ans			5 ans
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	UCB PHARMA SA - Défense Ouest, 420 rue		TERALI 23 RUE	

	d'Estienne d'Orves, - 92700 COLOMBES		CHRISTOPHE PLANTIN ZA LA HAUTE LIMOUGERE 37230 FONDETTES	
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE	Liste II			Médicament non soumis à prescription médicale.