

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

alimémazine

**THERALENE 5 mg
comprimé sécable,
THERALENE 4 POUR
CENT, solution buvable**

Demande de radiation

Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023

- Insomnie
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 20 kg)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avisAvis **défavorable** à l'arrêt du remboursement dans les indications de l'AMM.

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande de radiation
Précision sur le contexte de la demande	Il s'agit d'une demande de radiation de la part du laboratoire, de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM (cf. ci-dessous « Indications concernées par l'évaluation »), pour commercialisation en non remboursable.
DCI (code ATC) Présentations concernées	alimémazine (R06AD01) THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 50 comprimé(s) (CIP : 34009 310 528 3 8) THERALENE 4 POUR CENT, solution buvable – 1 flacon(s) en verre brun de 30 ml avec pipette doseuse polyéthylène polystyrène (CIP : 34009 310 530 8 8) – 1 flacon(s) en verre brun de 100 ml avec pipette doseuse polyéthylène polystyrène (CIP : 34009 554 740 1 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Laboratoire X.O. (Exploitant)
Indications concernées par l'évaluation	Indications de l'AMM : – Adulte : traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires. – Enfant de plus de 6 ans et pesant plus de 20 kg (THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable) ou enfant pesant plus de 20 kg (THERALENE 4 POUR CENT, solution buvable) : traitement de courte durée et de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules.
AMM	Date initiale (procédure nationale) : – THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable : 22/10/1986 – THERALENE 4 POUR CENT, solution buvable : 17/12/1997 Date des principaux rectificatifs et teneurs depuis le dernier avis de la CT (avis CT du 17 avril 2019 – cf. annexe) : THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable : – 03/04/2020 et 10/02/2023 : modification des excipients – 10/06/2021 : mise à jour de la rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP avec ajout des cas d'abus et surdosages THERALENE 4 POUR CENT, solution buvable : – 10/06/2021 : mise à jour des rubriques « 1. Dénomination du médicament », « 2. Composition qualitative et quantitative », « 3. Forme pharmaceutique », « 4.2. Posologie et mode d'administration », « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » (ajout des cas d'abus et surdosages), « 6.4. Précautions particulières de conservation » et « 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation » du RCP
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I

Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 10 mai 2023. • Date d'audition du laboratoire : 21 juin 2023

2. Compléments d'information

Pour rappel, dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 23 septembre 2015¹, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) des spécialités THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable et THERALENE 4 POUR CENT, solution buvable (alimémazine) restait :

- **faible dans les indications concernées par la présente demande de radiation** à savoir dans le traitement des insomnies occasionnelles et les insomnies transitoires,
- **insuffisant** dans les autres indications AMM de traitement symptomatique des manifestations allergiques diverses (rhinite (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite, urticaire), traitement symptomatique des toux non productives gênantes, en particulier à prédominance nocturne et prémédication avant l'anesthésie générale de l'enfant (solution buvable uniquement) ; il est à noter que ces indications sont désormais supprimées de l'AMM (rectificatifs du 07/11/2017 et du 13/09/2018)

Dans le cadre d'une réévaluation suite à une saisine de la Direction de la sécurité sociale afin de rendre un avis sur l'harmonisation de l'agrément aux collectivités, la Commission a maintenu ses conclusions dans son avis du 9 août 2016 sur les spécialités THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable et THERALENE 4 POUR CENT, solution buvable (alimémazine) et a également étendu celles-ci à la spécialité THERALENE 0,05 POUR CENT, sirop. A noter que cette dernière spécialité THERALENE 0,05 POUR CENT, sirop n'est désormais plus commercialisée depuis le 31 janvier 2020².

Au total, il n'existe pas d'autres spécialités à base d'alimémazine disponibles. Les alternatives restant remboursables sont les traitements à même visée thérapeutique, à savoir utilisées en traitement 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) dans les insomnies occasionnelles et les insomnies transitoires. **Ces alternatives sont actuellement limitées avec des profils d'efficacité et de tolérance différents** (cf. Stratégie thérapeutique décrite ci-dessous).

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 23 septembre 2015¹ et du 9 août 2016, la place de THERALENE (alimémazine) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée dans ses indications d'insomnie :

- **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

¹ Avis de la Commission du 23 septembre 2015. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2563015/fr/theralene-alimemazine-tartrate-d [accédé le 28/04/2023]

² Site ANSM <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=62692609> [accédé le 28/04/2023]

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).

La recommandation de la SFTG-HAS³ 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).

A noter que les recommandations européennes de 2016⁴ développées par la Task Force de l'*European Sleep Research Society* ne recommandent pas l'usage des antihistaminiques dans le traitement de l'insomnie compte-tenu de leur niveau de preuve insuffisant (avec comme principales molécules utilisées en Europe : la diphenhydramine, la doxylamine, l'hydroxyzine et la prométhazine).

La spécialité CIRCADIN (mélatonine) dispose d'une AMM dans une indication restreinte à savoir uniquement pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus (avis CT du 10 décembre 2008⁵ - SMR faible et absence d'ASMR (ASMR V).

Les antidépresseurs et antipsychotiques ont un niveau de preuve incertain dans l'indication d'insomnie^{3,4, 6}.

- **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

³ SFTG – HAS – Recommandations pour la pratique clinique – Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale – Décembre 2006.

⁴ Riemann D, Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 2017 ; 26 : 675-700.

⁵ Avis de la Commission du 10 décembre 2008. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_727179/fr/circadin-melatonine-lp-hypnotique [accédé le 28/04/2023]

⁶ Everitt H, Baldwin D S, Stuart B et al. Antidepressants for insomnia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018 May 14 ; 5(5)

psychotropes pourrait être un facteur de risque de consommation excessive de médicaments hypnotiques à l'âge adulte¹. 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.

Il convient par ailleurs de rappeler que l'alimémazine a des propriétés neuroleptiques, ce qui explique certains de ses effets indésirables. L'usage de ce médicament ne doit pas être banalisé et son AMM le réserve à une prescription de courte durée (insomnies occasionnelles ou transitoires). Un surdosage peut provoquer des convulsions (surtout chez l'enfant), des troubles de la conscience, un coma.

Enfin à titre indicatif, selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2022), le nombre de prescriptions des spécialités THERALENE est estimé à 986 675 dont 466 878 pour la spécialité THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé, 519 184 pour la spécialité THERALENE 4 POUR CENT, solution buvable et 614 pour la spécialité THERALENE 0,05 POUR CENT, sirop.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission rend un avis défavorable à la radiation de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et de la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics compte-tenu :

- de sa place dans la stratégie thérapeutique n'ayant pas lieu d'être modifiée en tant que traitement 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) dans les insomnies occasionnelles et les insomnies transitoires,
- de la nécessité d'encadrement de sa prescription et de ne pas banaliser ce traitement compte-tenu de son usage strictement limité à une prescription de courte durée (insomnie occasionnelle ou transitoires) et de son profil de tolérance associé à des propriétés neuroleptiques nécessitant une surveillance. Cette précaution est d'autant plus importante dans un contexte où des cas de surdosage sous alimémazine pouvant conduire au décès ont été rapportés (cf. RCP),
- de l'absence d'alternatives médicamenteuses à base d'alimémazine et du nombre limité de molécules existantes et prises en charge au même stade de la stratégie thérapeutique, avec des profils d'efficacité et de tolérance différents et en considérant l'importance de disposer de ces alternatives au remboursement.

4. Annexe : modifications de RCP des spécialités THERALENE depuis la précédente évaluation par la CT (avis CT du 19 avril 2019)

– Spécialité THERALENE 5 mg, comprimé pelliculé sécable

AMM du 13/09/2018	AMM en vigueur à la date du présent avis
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Insomnie L'insomnie peut avoir des causes variées ne nécessitant pas obligatoirement la prise d'un médicament. La cause de l'insomnie doit si possible être identifiée, et les éventuels facteurs sous-jacents traités. La persistance de l'insomnie après 5 jours de ce traitement peut indiquer une pathologie sous-jacente, et le traitement devra être réévalué. Syndrome malin des neuroleptiques : Des cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés avec l'alimémazine. Le syndrome malin des neuroleptiques se caractérise par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, des troubles de la conscience et une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine. Des signes supplémentaires peuvent inclure une myoglobulinurie témoignant d'une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë. Tous signes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques doivent faire interrompre immédiatement le traitement par alimémazine. En cas d'hyperthermie inexplicée, il est impératif de suspendre le traitement par alimémazine car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin des neuroleptiques. Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que pâleur, hypersudation, et instabilité artérielle, peuvent être des signes précoces annonciateurs précédant l'apparition de l'hyperthermie. Bien que le syndrome malin des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Insomnie L'insomnie peut avoir des causes variées ne nécessitant pas obligatoirement la prise d'un médicament. La cause de l'insomnie doit si possible être identifiée, et les éventuels facteurs sous-jacents traités. La persistance de l'insomnie après 5 jours de ce traitement peut indiquer une pathologie sous-jacente, et le traitement devra être réévalué. Syndrome malin des neuroleptiques : Des cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés avec l'alimémazine. Le syndrome malin des neuroleptiques se caractérise par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, des troubles de la conscience et une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine. Des signes supplémentaires peuvent inclure une myoglobulinurie témoignant d'une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë. Tous signes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques doivent faire interrompre immédiatement le traitement par alimémazine. En cas d'hyperthermie inexplicée, il est impératif de suspendre le traitement par alimémazine car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin des neuroleptiques. Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que pâleur, hypersudation, et instabilité artérielle, peuvent être des signes précoces annonciateurs précédant l'apparition de l'hyperthermie. Bien que le syndrome malin des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.

Agranulocytose :

Des cas d'agranulocytose ont été décrits avec l'alimémazine. L'apparition d'une fièvre, d'une angine ou d'une autre infection doit conduire à un examen médical et le contrôle de l'hémogramme. Le traitement par alimémazine doit être immédiatement interrompu en cas de neutropénie ou granulopénie.

Sujets épileptiques ou à risque de convulsions :

Les phénotiazines abaissent le seuil épileptogène. La prudence est requise et la surveillance doit être renforcée chez les sujets épileptiques ou à risque de convulsions.

Sujet âgé :

L'alimémazine est déconseillé chez les sujets âgés qui, du fait de leur plus grande sensibilité, présentent un risque accru d'hypotension orthostatique, de vertiges, de chutes, de sédation, d'effets extrapyramidaux et de dépression respiratoire.

En raison des propriétés anticholinergiques de l'alimémazine, la prudence est également requise chez le sujet âgé en cas de constipation chronique (risque d'iléus paralytique), d'hypertrophie prostatique (risque de rétention urinaire) ou de traitement par les anticholinestérasiques (risque d'état confusionnel).

Si l'alimémazine est utilisée malgré tout, la posologie doit être diminuée (voir rubrique 4.2.).

Diminution du péristaltisme intestinal :

Des cas d'obstruction intestinale ont été rapportés chez des patients traités par anticholinergiques neuroleptiques. De rares cas de colite ischémique et de nécrose intestinale, d'évolution parfois fatale, ont également été rapportés. La majorité de ces patients étaient traités de façon concomitante avec un ou plusieurs médicaments induisant une diminution de la motilité intestinale (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques). L'apparition de douleurs abdominales avec vomissements et/ou diarrhée sous traitement doit attirer l'attention.

Agranulocytose :

Des cas d'agranulocytose ont été décrits avec l'alimémazine. L'apparition d'une fièvre, d'une angine ou d'une autre infection doit conduire à un examen médical et le contrôle de l'hémogramme. Le traitement par alimémazine doit être immédiatement interrompu en cas de neutropénie ou granulopénie.

Sujets épileptiques ou à risque de convulsions :

Les phénotiazines abaissent le seuil épileptogène. La prudence est requise et la surveillance doit être renforcée chez les sujets épileptiques ou à risque de convulsions.

Sujet âgé :

L'alimémazine est déconseillé chez les sujets âgés qui, du fait de leur plus grande sensibilité, présentent un risque accru d'hypotension orthostatique, de vertiges, de chutes, de sédation, d'effets extrapyramidaux et de dépression respiratoire.

En raison des propriétés anticholinergiques de l'alimémazine, la prudence est également requise chez le sujet âgé en cas de constipation chronique (risque d'iléus paralytique), d'hypertrophie prostatique (risque de rétention urinaire) ou de traitement par les anticholinestérasiques (risque d'état confusionnel).

Si l'alimémazine est utilisée malgré tout, la posologie doit être diminuée (voir rubrique 4.2.).

Diminution du péristaltisme intestinal :

Des cas d'obstruction intestinale ont été rapportés chez des patients traités par anticholinergiques neuroleptiques. De rares cas de colite ischémique et de nécrose intestinale, d'évolution parfois fatale, ont également été rapportés. La majorité de ces patients étaient traités de façon concomitante avec un ou plusieurs médicaments induisant une diminution de la motilité intestinale (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques). L'apparition de douleurs abdominales avec vomissements et/ou diarrhée sous traitement doit attirer l'attention.

Il est impératif que la constipation soit reconnue et traitée activement. La survenue d'un iléus/d'un syndrome occlusif intestinal nécessite une prise en charge en urgence.

Effets dépresseurs du système nerveux central :

L'alimémazine, exerce un effet dépresseur central pouvant aggraver un syndrome d'apnées du sommeil préexistant (augmentation du nombre et de la durée des apnées).

L'action sédatrice de l'alimémazine peut être potentialisée par l'administration de tout autre dépresseur du système nerveux central (en particulier l'alcool). La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement (voir rubrique 4.5).

Sujets polymédicamentés :

La prudence est requise chez les sujets polymédicamentés en raison du risque d'interactions médicamenteuses et de potentialisation des effets indésirables (voir rubrique 4.5).

L'association à des médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase est à éviter, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent interférer avec l'activité des anticholinergiques.

Troubles cardiovasculaires :

L'alimémazine doit être utilisée avec prudence chez les sujets présentant des troubles cardio-vasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénotiazines.

Des cas d'augmentation de l'intervalle QT ont été rapportés avec l'alimémazine le plus souvent en association à d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le QT. La prudence est requise chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de QT et en cas d'utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

Il est impératif que la constipation soit reconnue et traitée activement. La survenue d'un iléus/d'un syndrome occlusif intestinal nécessite une prise en charge en urgence.

Effets dépresseurs du système nerveux central :

L'alimémazine, exerce un effet dépresseur central pouvant aggraver un syndrome d'apnées du sommeil préexistant (augmentation du nombre et de la durée des apnées).

L'action sédatrice de l'alimémazine peut être potentialisée par l'administration de tout autre dépresseur du système nerveux central (en particulier l'alcool). La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement (voir rubrique 4.5).

Sujets polymédicamentés :

La prudence est requise chez les sujets polymédicamentés en raison du risque d'interactions médicamenteuses et de potentialisation des effets indésirables (voir rubrique 4.5).

L'association à des médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase est à éviter, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent interférer avec l'activité des anticholinergiques.

Troubles cardiovasculaires :

L'alimémazine doit être utilisée avec prudence chez les sujets présentant des troubles cardio-vasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénotiazines.

Des cas d'augmentation de l'intervalle QT ont été rapportés avec l'alimémazine le plus souvent en association à d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le QT. La prudence est requise chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de QT et en cas d'utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

Photosensibilisation :

Compte-tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est recommandé de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.

Insuffisance hépatique ou rénale :

L'élimination de l'alimémazine est diminuée en cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères. Il est préférable de ne pas administrer l'alimémazine chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en raison du risque d'accumulation. Si un traitement est entrepris malgré tout, les doses devront être diminuées.

Excipients à effet notoire

Amidon de blé :

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé contenu dans ce médicament en tant qu'excipient, peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets présentant une maladie cœliaque.

Compte tenu de la présence d'amidon de blé, ce médicament est contre indiqué chez les sujets allergiques au blé.

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Photosensibilisation :

Compte-tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est recommandé de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.

Insuffisance hépatique ou rénale :

L'élimination de l'alimémazine est diminuée en cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères. Il est préférable de ne pas administrer l'alimémazine chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en raison du risque d'accumulation. Si un traitement est entrepris malgré tout, les doses devront être diminuées.

Surdosage

Des cas de surdosage pouvant conduire au décès ont été rapportés.

Abus

Des cas d'abus ont été rapportés en particulier chez des patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ou d'addiction.

Excipients à effet notoire

Amidon de blé :

Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé contenu dans ce médicament en tant qu'excipient, peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets présentant une maladie cœliaque.

Compte tenu de la présence d'amidon de blé, ce médicament est contre indiqué chez les sujets allergiques au blé.

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de blé, silice précipitée hydratée (Lévilite), érythrosine (E127), silice colloïdale anhydre (Aérosil 200), stéarate de magnésium.

Pelliculage : Hypomellose 2910, Dioxyde de titane, Cire naturelle, Triacetine, Triglycérides moyenne chaînes, Laque d'aluminium, Erythrosine (E127), Laque d'aluminium bleue FD&C (E132)

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de blé, silice précipitée hydratée (Lévilite), érythrosine (E127), silice colloïdale anhydre (Aérosil 200), stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opadry Pink 07F240007 (Hypromellose, Talc, Dioxyde de titane (E171), Macrogol, Laque aluminique d'érythrosine, Saccharine sodique, Laque aluminique de jaune de quinoléine (E104)).

– Spécialité THERALENE 4 POUR CENT, solution buvable :

AMM du 13/09/2018	AMM en vigueur (rectificatif en date du 10/06/2021)
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT THERALENE 4 POUR CENT, solution buvable en gouttes	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT THERALENE 4 POUR CENT, solution buvable
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Tartrate d'alimémazine 5 g Quantité correspondante en alimémazine base 4 g Pour 100 ml de solution buvable. 1 ml de solution = 40 gouttes = 40 mg d'alimémazine base. 1 goutte = 1 mg d'alimémazine base Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de propyle (E216), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), rouge cochenille (E124), solution de saccharose, éthanol (alcool). Le titre alcoolique volumique est de 10,7% (V/V). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Tartrate d'alimémazine 5 g Quantité correspondante en alimémazine base 4 g Pour 100 ml de solution buvable. 1 ml de solution = 40 mg d'alimémazine base. Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de propyle (E216), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), rouge cochenille (E124), solution de saccharose, éthanol (alcool). Le titre alcoolique volumique est de 10,7% (V/V). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution buvable en gouttes.	3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution buvable.
4.2. Posologie et mode d'administration Posologie RESERVE A L'ADULTE ET L'ENFANT PESANT PLUS DE 20 KG.	4.2. Posologie et mode d'administration Posologie RESERVE A L'ADULTE ET L'ENFANT PESANT PLUS DE 20 KG.

Toujours utiliser la pipette doseuse jointe dans l'emballage
La pipette doseuse est graduée à 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg d'alimémazine base. (équivalent à 5, 10, 15, 20 gouttes de 0.025 ml).

Adulte : 5 à 20 mg d'alimémazine (soit 5 à 20 gouttes de solution buvable)

Enfant pesant plus de 20 kg : 0,25 à 0,5 mg d'alimémazine par kg de poids corporel (soit 0,2 à 0,5 gouttes par kg de poids corporel).

A prendre en 1 prise par jour le soir, 15 à 30 minutes avant le coucher.

Ne pas dépasser la dose maximale préconisée.

Le traitement doit être aussi bref que possible (2 à 5 jours). Si l'insomnie persiste au-delà de cette période, le traitement devra être réévalué.

Sujet âgé :

La posologie doit être diminuée chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4. Mises en garde)

Insuffisant rénal ou hépatique :

La posologie doit être diminuée. Néanmoins, en l'absence de donnée chez l'insuffisant rénal ou hépatique, il est préférable de ne pas utiliser l'alimémazine chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

Population pédiatrique :

THERALENE 4 POUR CENT, solution buvable en gouttes est réservé aux adultes et aux enfants pesant plus de 20 kg.

Mode d'administration

Voie orale.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insomnie

L'insomnie peut avoir des causes variées ne nécessitant pas obligatoirement la prise d'un médicament. La cause de l'insomnie doit si possible

Toujours utiliser la pipette doseuse jointe dans l'emballage

La pipette doseuse est graduée à 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg d'alimémazine base.

Adulte : 5 à 20 mg d'alimémazine

Enfant pesant plus de 20 kg : 0,25 à 0,5 mg d'alimémazine par kg de poids corporel, sans dépasser 10 mg. Les doses recommandées sont les suivantes :

Enfant pesant de 20 à 40 kg (de plus de 6 à environ 10 ans) : 5 mg par jour.

Enfant pesant de 40 à 50 kg (environ 10 à 15 ans) : 5 à 10 mg par jour.

A prendre en 1 prise par jour le soir, 15 à 30 minutes avant le coucher.

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

Le traitement doit être aussi bref que possible (2 à 5 jours). Si l'insomnie persiste au-delà de cette période, le traitement devra être réévalué.

Sujet âgé :

La posologie doit être diminuée chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4. Mises en garde)

Insuffisant rénal ou hépatique :

La posologie doit être diminuée. Néanmoins, en l'absence de donnée chez l'insuffisant rénal ou hépatique, il est préférable de ne pas utiliser l'alimémazine chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

Population pédiatrique :

THERALENE 4 POUR CENT, solution buvable est réservé aux adultes et aux enfants pesant plus de 20 kg.

Mode d'administration

Voie orale.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insomnie

L'insomnie peut avoir des causes variées ne nécessitant pas obligatoirement la prise d'un médicament. La cause de l'insomnie doit si possible

être identifiée, et les éventuels facteurs sous-jacents traités. La persistance de l'insomnie après 5 jours de ce traitement peut indiquer une pathologie sous-jacente, et le traitement devra être réévalué.

Syndrome malin des neuroleptiques :

Des cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés avec l'alimémazine. Le syndrome malin des neuroleptiques se caractérise par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, des troubles de la conscience et une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine. Des signes supplémentaires peuvent inclure une myoglobulinurie témoignant d'une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë. Tous signes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques doivent faire interrompre immédiatement le traitement par alimémazine. En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement par alimémazine car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin des neuroleptiques. Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que pâleur, hypersudation, et instabilité artérielle, peuvent être des signes précoces annonciateurs précédant l'apparition de l'hyperthermie. Bien que le syndrome malin des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.

Agranulocytose :

Des cas d'agranulocytose ont été décrits avec l'alimémazine. L'apparition d'une fièvre, d'une angine ou d'une autre infection doit conduire à un examen médical et le contrôle de l'hémogramme. Le traitement par alimémazine doit être immédiatement interrompu en cas de neutropénie ou granulopénie.

Sujets épileptiques ou à risque de convulsions :

Les phénotiazines ainsi que les terpènes présents dans cette spécialité (levomenthol) abaissent le seuil épileptogène. La prudence est requise et la surveillance doit être renforcée chez les sujets épileptiques ou à risque de convulsions.

Sujets âgés :

L'alimémazine est déconseillée chez les sujets âgés qui, du fait de leur plus grande sensibilité, présentent un risque accru d'hypotension

être identifiée, et les éventuels facteurs sous-jacents traités. La persistance de l'insomnie après 5 jours de ce traitement peut indiquer une pathologie sous-jacente, et le traitement devra être réévalué.

Syndrome malin des neuroleptiques :

Des cas de syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés avec l'alimémazine. Le syndrome malin des neuroleptiques se caractérise par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, des troubles de la conscience et une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine. Des signes supplémentaires peuvent inclure une myoglobulinurie témoignant d'une rhabdomyolyse et une insuffisance rénale aiguë. Tous signes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques doivent faire interrompre immédiatement le traitement par alimémazine. En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement par alimémazine car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin des neuroleptiques. Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que pâleur, hypersudation, et instabilité artérielle, peuvent être des signes précoces annonciateurs précédant l'apparition de l'hyperthermie. Bien que le syndrome malin des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.

Agranulocytose :

Des cas d'agranulocytose ont été décrits avec l'alimémazine. L'apparition d'une fièvre, d'une angine ou d'une autre infection doit conduire à un examen médical et le contrôle de l'hémogramme. Le traitement par alimémazine doit être immédiatement interrompu en cas de neutropénie ou granulopénie.

Sujets épileptiques ou à risque de convulsions :

Les phénotiazines ainsi que les terpènes présents dans cette spécialité (levomenthol) abaissent le seuil épileptogène. La prudence est requise et la surveillance doit être renforcée chez les sujets épileptiques ou à risque de convulsions.

Sujets âgés :

L'alimémazine est déconseillée chez les sujets âgés qui, du fait de leur plus grande sensibilité, présentent un risque accru d'hypotension

orthostatique, de vertiges, de chutes, de sédation, d'effets extrapyramidaux et de dépression respiratoire.

En raison des propriétés anticholinergiques de l'alimémazine, la prudence est également requise chez le sujet âgé en cas de constipation chronique (risque d'iléus paralytique), d'hypertrophie prostatique (risque de rétention urinaire) ou de traitement par les anticholinestérasiques (risque d'état confusionnel).

Si l'alimémazine est utilisée malgré tout, la posologie doit être diminuée (voir rubrique 4.2.)

Diminution du péristaltisme intestinal :

Des cas d'obstruction intestinale ont été rapportés chez des patients traités par anticholinergiques neuroleptiques. De rares cas de colite ischémique et de nécrose intestinale, d'évolution parfois fatale, ont également été rapportés. La majorité de ces patients étaient traités de façon concomitante avec un ou plusieurs médicaments induisant une diminution de la motilité intestinale (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques). L'apparition de douleurs abdominales avec vomissements et/ou diarrhée sous traitement doit attirer l'attention. Il est impératif que la constipation soit reconnue et traitée activement. La survenue d'un iléus/d'un syndrome occlusif intestinal nécessite une prise en charge en urgence.

Effets dépresseurs du système nerveux central :

L'alimémazine, exerce un effet dépresseur central pouvant aggraver un syndrome d'apnées du sommeil préexistant (augmentation du nombre et de la durée des apnées).

L'action sédative de l'alimémazine peut être potentialisée par l'administration de tout autre dépresseur du système nerveux central (en particulier l'alcool). La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement (voir rubrique 4.5).

Sujets polymédicamentés :

La prudence est requise chez les sujets polymédicamentés en raison du risque d'interactions médicamenteuses et de potentialisation des effets indésirables (voir rubrique 4.5).

orthostatique, de vertiges, de chutes, de sédation, d'effets extrapyramidaux et de dépression respiratoire.

En raison des propriétés anticholinergiques de l'alimémazine, la prudence est également requise chez le sujet âgé en cas de constipation chronique (risque d'iléus paralytique), d'hypertrophie prostatique (risque de rétention urinaire) ou de traitement par les anticholinestérasiques (risque d'état confusionnel).

Si l'alimémazine est utilisée malgré tout, la posologie doit être diminuée (voir rubrique 4.2.)

Diminution du péristaltisme intestinal :

Des cas d'obstruction intestinale ont été rapportés chez des patients traités par anticholinergiques neuroleptiques. De rares cas de colite ischémique et de nécrose intestinale, d'évolution parfois fatale, ont également été rapportés. La majorité de ces patients étaient traités de façon concomitante avec un ou plusieurs médicaments induisant une diminution de la motilité intestinale (en particulier les médicaments ayant des propriétés anticholinergiques). L'apparition de douleurs abdominales avec vomissements et/ou diarrhée sous traitement doit attirer l'attention. Il est impératif que la constipation soit reconnue et traitée activement. La survenue d'un iléus/d'un syndrome occlusif intestinal nécessite une prise en charge en urgence.

Effets dépresseurs du système nerveux central :

L'alimémazine, exerce un effet dépresseur central pouvant aggraver un syndrome d'apnées du sommeil préexistant (augmentation du nombre et de la durée des apnées).

L'action sédative de l'alimémazine peut être potentialisée par l'administration de tout autre dépresseur du système nerveux central (en particulier l'alcool). La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool est fortement déconseillée pendant la durée du traitement (voir rubrique 4.5).

Sujets polymédicamentés :

La prudence est requise chez les sujets polymédicamentés en raison du risque d'interactions médicamenteuses et de potentialisation des effets indésirables (voir rubrique 4.5).

L'association à des médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase est à éviter, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent interférer avec l'activité des anticholinergiques.

Troubles cardiovasculaires :

L'alimémazine doit être utilisée avec prudence chez les sujets présentant des troubles cardio-vasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénotiazines.

Des cas d'augmentation de l'intervalle QT ont été rapportés avec l'alimémazine le plus souvent en association à d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le QT. La prudence est requise chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de QT et en cas d'utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

Photosensibilisation :

Compte-tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est recommandé de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.

Insuffisance hépatique ou rénale :

L'élimination de l'alimémazine est diminuée en cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères. Il est préférable de ne pas administrer l'alimémazine chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en raison du risque d'accumulation. Si un traitement est entrepris malgré tout, les doses devront être diminuées.

Population pédiatrique

Les phénothiazines ont été considérées comme des facteurs de risque potentiels dans la survenue de mort subite du nourrisson. L'alimémazine ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 2 ans.

Liées aux excipients à effet notoire

L'association à des médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase est à éviter, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent interférer avec l'activité des anticholinergiques.

Troubles cardiovasculaires :

L'alimémazine doit être utilisée avec prudence chez les sujets présentant des troubles cardio-vasculaires, en raison des effets tachycardisants et hypotenseurs des phénothiazines.

Des cas d'augmentation de l'intervalle QT ont été rapportés avec l'alimémazine le plus souvent en association à d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le QT. La prudence est requise chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de QT et en cas d'utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT.

Photosensibilisation :

Compte-tenu de l'effet photosensibilisant des phénothiazines, il est recommandé de ne pas s'exposer au soleil pendant le traitement.

Insuffisance hépatique ou rénale :

L'élimination de l'alimémazine est diminuée en cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères. Il est préférable de ne pas administrer l'alimémazine chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en raison du risque d'accumulation. Si un traitement est entrepris malgré tout, les doses devront être diminuées.

Population pédiatrique

Les phénothiazines ont été considérées comme des facteurs de risque potentiels dans la survenue de mort subite du nourrisson. L'alimémazine ne doit pas être utilisée chez l'enfant de moins de 2 ans.

Surdosage

Des cas de surdosage pouvant conduire au décès ont été rapportés.

Abus

Des cas d'abus ont été rapportés en particulier chez des patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ou d'addiction

Liées aux excipients à effet notoire

Ce médicament contient un agent azoïque, le rouge cochenille (E124), du parahydroxybenzoate de propyle (E216), du parahydroxybenzoate de méthyle (E218), qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/ iso-maltase.

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques (menthol) qui à doses excessives peuvent entraîner des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La pipette-doseuse doit être tenue verticalement.

Ce médicament contient un agent azoïque, le rouge cochenille (E124), du parahydroxybenzoate de propyle (E216), du parahydroxybenzoate de méthyle (E218), qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/ iso-maltase.

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques (menthol) qui à doses excessives peuvent entraîner des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

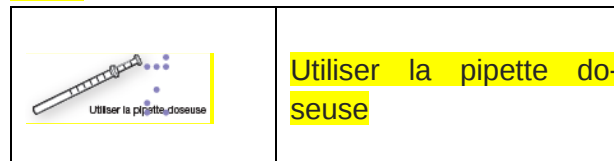
Dans les conditions normales d'utilisation et de conservation le flacon peut être conservé pendant toute la durée du traitement en utilisation quotidienne et selon la posologie recommandée.

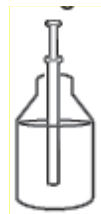
Durée de conservation après ouverture : 7 mois.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instruction pour la prise de ce médicament

Ce médicament s'administre à l'aide d'une pipette doseuse pour administration orale fournie avec le flacon dans la boîte. L'usage de cette pipette doseuse est strictement réservé à l'administration orale de Théralène 4 pour cent, solution buvable. La pipette-doseuse doit être tenue verticalement.





Plonger la seringue graduée dans le flacon

Tirer sur le piston pour aspirer la solution buvable jusqu'au trait correspondant à la posologie (en mg)

Après chaque utilisation, refermer le flacon de la solution buvable, bien rincer la pipette doseuse avec de l'eau et la sécher. Puis ranger immédiatement la pipette doseuse dans sa boîte dans un endroit inaccessible aux enfants. Ne jamais séparer la pipette doseuse des autres éléments de conditionnement du médicament (flacon, boîte, notice).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Une fois le traitement terminé, rappelez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées y compris la pipette doseuse ainsi que le flacon pour une destruction correcte et appropriée de ce médicament.