

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°7 ATTENTIN (Sulfate de dexamphétamine) 5 mg, comprimé

Période du 1^{er} janvier 2020 au 30 juin 2020

Introduction

ATTENTIN 5 mg, comprimé, bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

Dans le cadre de cette ATU, ATTENTIN 5 mg est indiqué pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie et de l'hypersomnie idiopathique après échec thérapeutique des traitements indiqués dans ces pathologies.

Données recueillies dans le cadre des ATU nominatives

Depuis le 5 janvier 2017, jusqu'au 30 juin 2020, une ATU nominative a été accordée à 126 patients, et parmi eux :

- 54 patients sont traités pour une narcolepsie,
- 61 patients sont traités pour une hypersomnie,
- 9 patients sont traités pour TDAH,
- 1 patient est traité pour dépendance aux amphétaminiques,
- 1 patient pour leucopathie post-radique avec syndrome cognitif dysexécutif et apathie.

Pendant la période considérée pour ce rapport (1^{er} janvier au 30 juin 2020), 4 nouveaux patients ont reçu une ATU pour l'ATTENTIN.

La moyenne d'âge des patients ayant bénéficié d'au moins une ATU est de 39 ans (min : 13 ans ; max : 91 ans). La majorité de ces patients sont des femmes (n = 70 soit 55,6 %).

Parmi les 89 patients actuellement sous traitement, 57 étaient déjà traités par sulfate de dexamphétamine auparavant. Pour la période considérée, les posologies d'ATTENTIN étaient comprises entre 5 et 80 mg/jour, avec une moyenne à 33 mg/jour.

Trois arrêts de traitement ont été déclarés sur la période couverte par ce rapport. De plus, 11 patients ont probablement arrêté le traitement (absence de commande depuis plus de 6 mois) pour un total de 37 patients ayant arrêté le traitement depuis le début de l'ATU. A noter que deux patients qui étaient en arrêt de traitement avéré ont recommencé le traitement au cours de la période couverte par ce rapport.

Données de sécurité

Pharmacovigilance

Pendant la période couverte par ce 7^e rapport, 1 cas grave et 2 cas non graves ont été rapportés :

- Un cas grave d'un patient ayant présenté un AVC cérébelleux ischémique gauche révélé par des troubles de l'équilibre.

Un bilan cardiovasculaire a été réalisé 14 jours après l'AVC et était considéré comme normal par le notificateur : l'AVC a régressé totalement et le patient est stable sur le plan cardiovasculaire. Le prescripteur juge cet événement comme probablement non lié au traitement par ATTENTIN ; la cause n'étant pas identifiée dans un contexte de nombreux facteurs de risques (diabète, tabagisme, hypercholestérolémie et hypertension). Le traitement par ATTENTIN a été temporairement arrêté, puis réintroduit à faible dose en raison de la récurrence de cataplexies entraînant des chutes jugées comme inquiétantes. D'après le prescripteur, le bénéfice du traitement pour ce patient est donc supérieur au risque (AVC probablement non lié au traitement).

Dans la Note d'information aux prescripteurs jointe à ce résumé, il est rappelé que « ATTENTIN est contre-indiqué en cas de pathologie cardio-vasculaire symptomatique (angine de poitrine, insuffisance cardiaque, infarctus, AVC, antécédents d'arythmie cardiaque potentiellement mortelle, artériopathie oblitérantes), toute cardiomyopathie et tout cardiopathie structurelle. »

- Un cas non grave de troubles mentaux et émotionnels (sensation de vide) et de confusion du patient. Le traitement a été arrêté puis réintroduit à dose plus faible. Les effets indésirables se sont résolus.
- Un cas non grave de tachycardie et d'hypertension artérielle. La dose d'ATTENTIN a été diminuée et un traitement par LERCAN (lercanidipine) a été introduit. Le patient était également traité par RITALINE (méthylphénidate) et XYREM (oxybate de sodium). Les effets indésirables se sont résolus. L'augmentation de posologie et l'association à une spécialité à base de méthylphénidate, non recommandée, peuvent être responsables de l'apparition de ces effets indésirables cardiovasculaires. Le traitement par méthylphénidate mis en place avant l'initiation par ATTENTIN a été poursuivi.

Dans la Note d'information aux prescripteurs jointe à ce résumé, il est rappelé qu'ATTENTIN doit être utilisé avec précaution « Chez les patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou un traitement concomitant augmentant la pression artérielle. La surveillance cardiovasculaire devra alors être renforcée ». D'après le thésaurus de l'ANSM 2020, l'association concomitante de sympathomimétiques est contre-indiquée dû au « risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives ».

De plus, 3 suivis de cas ont été rapportés sur la période concernée par ce rapport. Deux de ces suivis avaient déjà été décrits dans le précédent rapport :

- Le cas grave d'une patiente ayant présenté des troubles de la mémoire à type d'oubli, une sensation de sécheresse au niveau de la gorge, une fatigue importante, des crampes abdominales avec diarrhée, anorexie avec perte de 3 kg, une impression d'étouffer, des troubles de l'humeur, un sentiment d'anhédonie, des vertiges, des acouphènes, des troubles visuels, un syndrome de jambes sans repos à minima, une pollakiurie et une dysurie. Le traitement par ATTENTIN a été arrêté et les effets indésirables se sont résolus (cas et suivi décrits dans le rapport N°6).
- Le cas non grave d'un patient ayant présenté des extrasystoles ventriculaires monomorphes isolées et fréquentes ainsi qu'un épisode de tachycardie ventriculaire non soutenue nocturne. Après diminution de la dose d'ATTENTIN, les effets indésirables se sont résolus (cas et suivi décrits dans le rapport N°6).
- Le cas non grave d'un patient traité par ATTENTIN en surdosage (80 mg/jour), XYREM (oxybate de sodium) et AVLOCARDYL (propranolol), chez qui un diagnostic d'hypertension artérielle a été posé. Le traitement par AVLOCARDYL (propranolol) a été remplacé par du COVERAM (périndopril/amlodipine) à la suite de la découverte de cet événement indésirable. Le rôle du médicament est possible, ayant pu déséquilibrer une HTA précédemment traitée par AVLOCARDYL. Une évolution naturelle de la maladie hypertensive ne peut toutefois pas être exclue. Au cours de la rédaction de ce rapport le dosage n'a pas été modifié et l'effet indésirable était non résolu. Ce dosage a été initialement augmenté à 80 mg par jour pour cause d'inefficacité thérapeutique à des doses inférieures. D'après le prescripteur, ce dosage est bien toléré par le patient et nécessaire pour permettre son éveil.

Dans la Note d'information aux prescripteurs jointe à ce résumé, il est rappelé que la posologie maximale recommandée est de 60 mg par jour.

Au total, la plupart des effets indésirables rapportés sont en lien avec le système nerveux central et le système cardiovasculaire. Ceci semble lié à la nature amphétaminique de l'ATTENTIN et à ses répercussions directes sur ces deux systèmes. Les effets indésirables cardiaques rapportés étaient tous attendus.

Bilan cardiaque

Au total, 96 patients traités par ATTENTIN présentent ou ont présenté au moins une anomalie du bilan cardiaque.

Pour 21 patients, une ou plusieurs de ces anomalies du bilan cardiaque étaient préexistantes à l'introduction d'ATTENTIN lors de la première demande d'ATU (observées à l'échographie cardiaque ou à l'Holter-ECG). Ces anomalies préexistantes à l'introduction de l'ATTENTIN ne contre-indiquaient pas le traitement selon les cardiologues et les prescripteurs. Il s'agissait principalement d'anomalies cardiaques stabilisées chez des patients traités au long cours par dexamphétamine. L'anomalie la plus fréquemment rencontrée est une insuffisance mitrale, le plus souvent considérée comme discrète, bénigne, voire physiologique, par les cardiologues.

Pour 43 patients, le bilan cardiaque ne présentait aucune anomalie lors de la première demande d'ATU mais présentaient au moins une anomalie lors d'un renouvellement d'ATU avec la tachycardie sinusale la plus fréquemment rapportée. Parmi ces patients, 36 étaient encore sous traitement en juin 2020.

Les 32 patients restants présentaient donc au moins une anomalie avant l'introduction d'ATTENTIN, et une anomalie différente sous ATU.

Dans tous les cas, ces anomalies ne contre-indiquaient pas la poursuite du traitement selon les cardiologues et les prescripteurs.

Conclusion

Compte tenu de l'ensemble des données recueillies, le rapport bénéfice/risque de l'ATTENTIN, dans les indications précitées, demeure favorable.