

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°9

ATTENTIN (Sulfate de dexamphétamine) 5 mg, comprimé

Période du 1^{er} Janvier 2021 au 30 Juin 2021

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 2021, une ATU nominative a été accordée à 134 patients, et parmi eux :

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

Pendant la période considérée pour ce rapport (1^{er} janvier au 30 juin 2021), 3 nouveaux patients ont reçu une ATU pour ATTENTIN.

La moyenne d'âge des patients ayant bénéficié d'au moins une ATU est de 39 ans (min : 11 ans ; max : 90 ans). La majorité de ces patients sont des femmes (n = 76 soit 56,7%).

Parmi les 79 patients actuellement sous traitement, 50 (soient 63,3%) 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 de 34 mg/jour.

Sept arrêts de traitement ont été déclarés sur la période couverte par ce rapport. De plus, 12 patients semblent avoir arrêté le traitement (absence de commande depuis plus de 6 mois) pour un total de 56 patients ayant arrêté le traitement depuis le début de l'ATU. A noter qu'un patient qui était en arrêt de traitement a recommencé le traitement au cours de la période couverte par ce rapport et qu'un patient a pris et arrêté son traitement au cours de cette période.

Données de sécurité

Pharmacovigilance

Pendant la période couverte par ce 9^{ème} rapport, 2 cas graves et 1 cas non-grave ont été rapportés :

- Un patient traité depuis le 9 janvier 2017 par ATTENTIN (30 mg/j) pour hypersomnie, après avoir arrêté en 2018 et repris en septembre 2020. Le patient avait plusieurs traitements concomitants dont Lercanidipine, Propafenone, Alprazolam, Alfuzosine, Glimepiride, Metformine, Acide acétylsalicylique, Atorvastatine, Propranolol, Clomipramine et charbon

actif. En décembre 2020, le patient a présenté un accident ischémique transitoire dans un contexte de tachycardie jonctionnelle (durée de l'épisode : 1h). Le patient a été hospitalisé et ATTENTIN arrêté le jour même. L'Atorvastatine a été augmentée et le Bisoprolol ajouté. L'effet indésirable était en cours de guérison. Le patient possédait des facteurs de risque cardiovasculaires, néanmoins, le rôle d'ATTENTIN ne peut être exclu.

- Une patiente traitée depuis le 23 janvier 2017 par ATTENTIN (50 mg/j) pour narcolepsie avec cataplexie et prenait de l'Oxybate de sodium et du Bisoprolol comme traitements concomitants. La patiente avait l'habitude de boire beaucoup de café pour rester éveillée et a présenté une augmentation de la tachycardie sinusale (200 bpm) depuis 2020. La posologie du Bisoprolol a été augmentée avec la recommandation de consommer moins de café. En avril 2021, une amélioration partielle de l'hygiène de vie et une fréquence cardiaque à 88 bpm ont été constatées. ATTENTIN et Bisoprolol ont été maintenus. Les effets présentés sont considérés comme résolus. La tachycardie sinusale étant un effet connu du traitement par dexamphétamine, le rôle d'ATTENTIN ne peut être exclu. Toutefois chez cette patiente, la grande consommation de café semble être la cause principale de l'effet ; une amélioration notable ayant été notée alors qu'ATTENTIN était maintenu.
- Une patiente traitée depuis juin 2017 par ATTENTIN (20 mg/j) et Oxybate de sodium pour hypersomnie idiopathique a présenté, le 13 janvier 2021, une tachycardie sinusale intermittente sans signe de détresse respiratoire avec une dyspnée d'effort. ATTENTIN a été maintenu et du Propranolol a été prescrit en cas de symptôme. Les effets présentés par la patiente sont considérés comme résolus. La tachycardie étant un effet connu du traitement par dexamphétamine, le rôle d'ATTENTIN ne peut être exclu.

De plus, 3 suivis de cas (un cas grave et 2 cas non graves) ont été rapportés sur la période concernée par ce rapport (cas rapportés en 2020 et initialement décrits dans les rapports de synthèse n°7 et 8) :

- La patiente était traitée par ATTENTIN à 30 mg/j pour narcolepsie avec cataplexie. Ses traitements concomitants incluaient Ramipril, Fénofibrate, Kardégic, Pantoprazole, Répaglinide, Permixon et Toviaz. Elle avait présenté un trouble de l'équilibre dû à un accident ischémique cérébelleux gauche. En septembre 2020, un scanner cardiaque a montré une surcharge athéromateuse calcifiée diffuse, sans sténose significative. ATTENTIN a été interrompu puis repris à 10 mg/j. Les effets présentés sont considérés comme résolus. Le médecin a évalué la réaction comme étant "probablement non liée" à ATTENTIN, du fait notamment des nombreux facteurs de risque cardiovasculaire. Cependant le rôle d'Attentin ne peut être exclu.
- La patiente était traitée par ATTENTIN à 20 mg/j pour narcolepsie avec cataplexie et avait présenté des pics hypertensifs objectivés par Holter. Du Lercanidipine 10 mg a été introduit et ATTENTIN a été arrêté puis repris. A la suite, le notificateur nous rapporte que le 21 août 2020, la pression sanguine moyenne était correcte et le 4 décembre 2020, le contrôle Holter était normal. L'Amlodipine 10 mg/j a remplacé le Lercanidipine et l'effet était considéré comme résolu. L'hypertension étant un effet connu du traitement par dexamphétamine, le rôle d'ATTENTIN ne peut être exclu.
- La patiente était traitée par ATTENTIN à 20 mg/j pour hypersomnie idiopathique et avait présenté une hypertension confirmée par Holter. Du Candésartan a été prescrit, la pression

sanguine s'est normalisée. ATTENTIN a été maintenu et l'effet indésirable a été considéré comme résolu. L'hypertension étant un effet connu du traitement par dexamphétamine, le rôle d'ATTENTIN ne peut être exclu.

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

Bilan cardiaque

Au total, 104 patients traités par ATTENTIN présentent ou ont présenté au moins une anomalie du bilan cardiaque.

Pour 20 patients, une ou plusieurs de ces anomalies du bilan cardiaque étaient uniquement préexistantes à l'introduction d'ATTENTIN lors de la première commande 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 49 patients, le bilan cardiaque ne présentait aucune anomalie lors de la première demande d'ATU mais présentait au moins une anomalie lors d'un renouvellement d'ATU avec la tachycardie sinusale la plus fréquemment rencontrée.

Les 35 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.