



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 novembre 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2006 (JO du 28/10/2008)

PROTHIADEN 25 mg, gélules en plaquettes thermoformées
B/50 (CIP : 364 015-4)

PROTHIADEN 75 mg, comprimé enrobé
B/20 (CIP : 325 009-7)

Laboratoires TEOFARMA SRL

Chlorhydrate de dosulépine

Code ATC : N06AA16 (antidépresseurs)

Dates des AMM (procédure nationale) :
PROTHIADEN 25 mg : 27 juillet 1988
PROTHIADEN 75 mg : 25 janvier 1999

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique :
« Episodes dépressifs majeurs (c'est à dire caractérisés). »

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2012) ces spécialités ont fait l'objet de 118 732 prescriptions.

Analyse des données disponibles :

Aucune étude clinique contrôlée n'a été déposée par le laboratoire. Les données cliniques fournies portent sur deux études observationnelles^{1,2}.

En termes de tolérance, le laboratoire a déposé les rapports périodiques de pharmacovigilance couvrant la période du 16/01/2008 au 30/09/2008 (PROTHIADEN 25 mg) et du 01/05/2006 au 28/02/2011 (PROTHIADEN 75 mg). Depuis le précédent avis de la

¹ Rubino A et al. Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study. BMJ 2007;334,242.

² Bukh JD et al. Comparison of the antidepressant effects of venlafaxine and dosulepin in a naturalistic setting Nord J Psychiatry 2009;63(4):347-51.

Commission de la transparence du 13 décembre 2006, le risque potentiel d'idées et de comportements suicidaires a été ajouté aux paragraphes 4.4 et 4.8 du RCP et le paragraphe "Grossesse" a été actualisé (cf. annexe).

Les antidépresseurs constituent le traitement pharmacologique de référence des épisodes dépressifs caractérisés modérés à sévères^{3,4,5,6}. En ambulatoire, sauf cas particulier, il est recommandé en première intention de prescrire un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou éventuellement un antidépresseur de la classe des "autres antidépresseurs", en raison de leur meilleure tolérance. La prescription d'un imipraminique, classe à laquelle appartient la dosulépine ou d'un IMAO se fera en deuxième ou troisième intention. Les antidépresseurs ne sont pas recommandés en cas d'épisode dépressif caractérisé d'intensité légère ou de syndrome dépressif non caractérisé.

Des traitements psychothérapeutiques ont montré une efficacité dans les formes légères à modérées.

La recommandation du NICE de 2010⁶ déconseille d'initier un traitement par dosulépine compte-tenu d'une toxicité cardiaque et d'une toxicité en cas d'overdose supérieure à celle des autres antidépresseurs.

L'ensemble de ces données ne donne pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 13 décembre 2006.

Réévaluation du service médical rendu :

L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

La dosulépine (PROTHIADEN) est un traitement à visée symptomatique de l'épisode dépressif majeur. Il s'agit d'un traitement de seconde ou troisième intention.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.

Les alternatives sont les autres antidépresseurs indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (caractérisés).

Le service médical rendu de ces spécialités reste **important**.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.

³ Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

⁴ Anderson IM, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association of Psychopharmacology guidelines. Journal of Psychopharmacology 2008; 22(4): 343-96

⁵ Treatment of Patients with Major depressive disorder. Practice Guideline, American Psychiatric Association 2010.

⁶ The treatment and management of depression in adults (updated edition) - National Clinical Practice Guideline 90 - National Institute for Health & Clinical Excellence, 2010.

Date des rectificatifs	
PROTHIADEN 25 mg, gélule, B/50	<p>4 juin 2007</p> <p>4.6 Grosses et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse et si possible en monothérapie.</p> <p>A ce jour, si les données sont très limitées pour la dosulépine, elles semblent exclure un risque malformatif particulier des antidépresseurs imipraminiques. Chez les nouveau-nés de mères traitées en fin de grossesse par un antidépresseur imipraminique, des signes d'imprégnation (notamment atropiniques) et/ou de sevrage ont parfois été décrits:</p> <ul style="list-style-type: none"> • troubles neurologiques dans la première semaine de vie (hypotonie, hyperexcitabilité, trémulations, voire exceptionnellement convulsions); • troubles respiratoires (polypnée, accès de cyanose, voire exceptionnellement détresse respiratoire); • troubles digestifs (difficulté de mise en route de l'alimentation, retard à l'émission du méconium et distension abdominale). <p>Tous ces signes apparaissent dans les premiers jours de vie et sont le plus souvent de courte durée et peu sévères.</p> <p>Compte tenu de ces données, il est préférable d'éviter d'utiliser la dosulépine au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. Toutefois un traitement ne doit pas être arrêté brutalement afin d'éviter un risque de sevrage pour la mère. S'il s'avère indispensable d'instaurer ou de maintenir un traitement par dosulépine au cours de la grossesse, tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.</p>
PROTHIADEN 75 mg, gélule, B/20	<p>2 mai 2008</p> <p>Allaitement</p> <p>Le passage dans le lait maternel est mal connu mais probablement faible; néanmoins, par mesure de précaution, l'allaitement est à éviter pendant la durée du traitement.</p> <p>4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p>

	<p><u>Suicides/idées suicidaires ou aggravation clinique</u></p> <p>La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto agression et de suicide (comportement de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.</p> <p>Les patients ayant des antécédents de comportement de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé de survenue d'idées suicidaires ou de comportements de type suicidaire, et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation d'antidépresseurs chez l'adulte présentant des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseurs par rapport à ceux recevant un placebo. Une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement au début du traitement et lors des changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller la survenue d'une aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et de prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes survenaient.</p> <p>De rares cas de syndrome de sevrage (céphalées, malaises, nausées, anxiété, troubles du sommeil) ayant été observés à l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses et de surveiller tout particulièrement le patient durant cette période.</p> <p>Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au saccharose.</p> <p>Ce médicament contient un agent azoïque, le jaune orangé S (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>Insomnie ou nervosité en début de traitement peuvent justifier une diminution de la posologie ou un traitement transitoire symptomatique.</p> <p>En cas de virage maniaque franc, le traitement par la dosulépine sera interrompu et, le plus souvent, un neuroleptique sédatif sera prescrit.</p> <p>Chez les patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie, il est prudent de renforcer la surveillance clinique et électrique, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.</p> <p>La dosulépine doit être utilisée avec prudence:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez le sujet âgé présentant: <ul style="list-style-type: none"> ◦ une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique et à la sédation ◦ une constipation chronique (risque d'iléus paralytique) ◦ une éventuelle hypertrophie prostatique; • chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques,
--	---

		<p>tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits;</p> <ul style="list-style-type: none"> • dans les insuffisances hépatiques et rénales, en raison du risque de surdosage <p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Ils découlent pour la plupart des propriétés pharmacologiques des antidépresseurs imipraminiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liés aux effets périphériques de la molécule: ils sont habituellement bénins et cèdent le plus souvent à la poursuite du traitement ou à une réduction de la posologie. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Effet anticholinergique (par ordre de fréquence décroissante): sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, tachycardie, sueurs, troubles de la miction et éventuellement rétention urinaire; ◦ Effet adrénolytique: hypotension orthostatique, impuissance. • Liés aux effets centraux: <ul style="list-style-type: none"> ◦ fréquemment observée: somnolence ou sédation (effet antihistaminique), plus marquée en début de traitement; ◦ beaucoup plus rares: tremblements, crises convulsives sur terrain prédisposé, états confusionnels transitoires, syndrome sérotoninergique (en association). • Liés à la nature même de la maladie dépressive: <ul style="list-style-type: none"> ◦ levée de l'inhibition psychomotrice, avec risque suicidaire; ◦ inversion de l'humeur avec apparition d'épisodes maniaques; ◦ réactivation d'un délire chez les sujets psychotiques; ◦ manifestations paroxystiques d'angoisse. <p>Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par PROTHIADEN ou peu après son arrêt.</p> • Les antidépresseurs imipraminiques peuvent également entraîner: <ul style="list-style-type: none"> ◦ prise de poids, ◦ troubles de la conduction ou du rythme (avec des doses élevées), ◦ troubles endocriniens: hypertrophie mammaire, galactorrhée, ◦ bouffées de chaleur ◦ réactions cutanées allergiques, ◦ dysarthrie, ◦ hépatites cytolytiques ou cholestatiques exceptionnelles, ◦ troubles hématologiques: hyperéosinophilie, leucopénie, agranulocytose, thrombopénie, ◦ syncope. <p>Certains de ces effets indésirables peuvent être prévenus ou combattus par des thérapeutiques adjuvantes ou correctrices, voire une réduction de la posologie.</p>
--	--	---