

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 janvier 2015

DYSALFA 1 mg, comprimé

Boîte de 15 (CIP : 34009 342 429 0 8)

DYSALFA 5 mg, comprimé

Boîte de 28 (CIP : 34009 342 431 5 8)

HYTRINE 1 mg, comprimé

Boîte de 15 (CIP : 34009 340 437 6 5)

HYTRINE 5 mg, comprimé

Boîte de 28 (CIP : 34009 341 302 7 4)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

DCI	térazosine
Code ATC (2014)	G04CA03 (médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement de certaines manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne de la prostate, notamment: - dans le cas où la chirurgie pour une raison ou pour une autre doit être retardée ; - au cours des poussées évolutives de l'adénome où la symptomatologie est augmentée et d'autant plus que le patient est plus âgé. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (nationale) : DYSALFA : 7 janvier 1997 HYTRINE : 30 octobre 1987
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2014 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G04 Médicaments urologiques G04C Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate G04CA Alphabloquants G04CA03 Tétrazosine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23/04/2010 publié au JO du 13/10/2010.

Dans le cadre du dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 13 janvier 2010, la Commission avait estimé que le service médical rendu restait modéré.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de certaines manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne de la prostate, notamment:

- dans le cas où la chirurgie pour une raison ou pour une autre doit être retardée ;
- au cours des poussées évolutives de l'adénome où la symptomatologie est augmentée et d'autant plus que le patient est plus âgé. »

03.2 Posologie

La dose initiale est de 1 mg de térazosine en une prise le soir au coucher.

A partir du 2^{ème} jour de traitement, la dose est augmentée à 2 mg par jour, en une prise unique, pendant une semaine.

A partir du 9^{ème} jour, la posologie habituelle est de 5 mg au coucher.

La posologie devra être ajustée selon la réponse individuelle du patient.

En cas d'oubli de prise de la térazosine, des sensations vertigineuses peuvent survenir lors de la réintroduction du traitement. Dans ce cas, un nouvel ajustement progressif de la dose sera nécessaire avec le même schéma d'augmentation des doses que lors de l'initiation du traitement.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a identifié aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- ▮ Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :
 - PSUR couvrant la période du 30 novembre 2009 au 29 novembre 2012,
 - une synthèse des observations françaises rapportées au service de Pharmacovigilance (PV) du laboratoire pour la période du 27 mai 2009 au 30 septembre 2014. Un total de 14 notifications a été recueilli correspondant à 22 événements indésirables (EI), dont 4 EI graves.
- ▮ Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées au sein des rubriques « mise en garde et précautions d'emploi » ainsi que « interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » (cf annexe).
- ▮ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2014), le nombre de prescriptions est le suivant :

- DYSALFA 5 mg : 5 401 prescriptions,
- HYTRINE 1 mg : 2 312 prescriptions,
- HYTRINE 5 mg : 4 572 prescriptions.

La spécialité DYSALFA 1 mg n'est pas suffisamment prescrite en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne de la prostate et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 13 janvier 2010, la place de DYSALFA et HYTRINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Vidal.fr – Extrait du Vidal Recos - 5ème Edition - 175 stratégies thérapeutiques Hypertrophie Bénigne de la Prostate – Mise à jour : 18 septembre 2014.

² Lebdaï S., Descazeaud A. Prise en charge des symptômes du bas appareil urinaires liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. *Progrès en Urologie*, (2014) ; [Epub ahead of print]. doi.org/10.1016/j.purol.2014.07.010.

³ DESCAZEAUD A. et al. Bilan initial, suivi et traitement des troubles mictionnels en rapport avec l'hyperplasie bénigne de la prostate : recommandations du CTMH de l'AFU. *Progrès en Urologie* (2012) ; 22:977-88. doi.org/10.1016/j.purol.2012.10.001

⁴ Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence / AVODART, CHIBRO-PROSCAR, COMBODART. Urologie - Mise au point - Septembre 2012

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 13 janvier 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/sécurité de ces spécialités est moyen.
- ▮ Ces spécialités sont un médicament de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à ces spécialités.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DYSALFA et HYTRINE reste modéré dans les indications de l'AMM.

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 les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 30 %

▮ Conditionnements

Le conditionnement en boîte de 15 comprimés est adapté à l'initiation du traitement.

Le conditionnement en boîte de 28 comprimés n'est pas adapté aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement. En effet, la Commission recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Annexe : modifications de RCP

Annexe I – Résumé des Caractéristiques Produit		
Rubrique	Libellé précédent	Nouveau(x) libellé(s) suite au : - Rectificatif du 02/04/2010
2.	Chlorhydrate de térazosine dihydraté1,187 mg / 5,935 mg Quantité correspondant à térazosine base anhydre1,000 mg / 5,000 mg Pour un comprimé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Chlorhydrate de térazosine dihydraté1,187 mg / 5,935 mg Quantité correspondant à térazosine base anhydre1,000 mg / 5,000 mg Pour un comprimé. <u>Excipient: Lactose.</u> Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.4	<p>Mises en garde</p> <p>– <i>Risque d'hypotension orthostatique</i> Certains patients peuvent répondre de façon intense à la dose initiale de 1 mg de térazosine ou à l'occasion de l'augmentation trop rapide de la posologie et/ou du non respect des paliers d'augmentation de la dose. Des pertes de connaissance brutales, pouvant être en rapport avec une hypotension orthostatique et se prolongeant quelques minutes, ont été observées environ 30 à 90 minutes après la prise de la dose initiale, éventuellement précédées de symptômes prémonitoires (sensations vertigineuses, sensation de fatigue, sudation excessive). Dans ce cas le malade devra être allongé jusqu'à disparition complète des symptômes. Ces phénomènes, en général transitoires, devraient permettre la poursuite du traitement en adaptant la posologie. Le malade devra être clairement informé de la survenue de ces incidents et le schéma posologique lui sera clairement expliqué. L'administration de la térazosine est déconseillée chez des patients ayant déjà présenté des syncopes mictionnelles.</p> <p><i>Le Syndrome de l'iris flasque per-opératoire</i> (SIFP, une variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités ou précédemment traités par tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres α-1 bloquants et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Etant donné que le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires pendant l'opération de la cataracte, une administration antérieure ou présente de médicaments α-1 bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en</p>	<p>Mises en garde</p> <p>• <i>Risque d'hypotension orthostatique</i> Certains patients peuvent répondre de façon intense à la dose initiale de 1 mg de térazosine ou à l'occasion de l'augmentation trop rapide de la posologie et/ou du non respect des paliers d'augmentation de la dose. Des pertes de connaissance brutales, pouvant être en rapport avec une hypotension orthostatique et se prolongeant quelques minutes, ont été observées environ 30 à 90 minutes après la prise de la dose initiale, éventuellement précédées de symptômes prémonitoires (sensations vertigineuses, sensation de fatigue, sudation excessive). Dans ce cas le malade devra être allongé jusqu'à disparition complète des symptômes. Ces phénomènes, en général transitoires, devraient permettre la poursuite du traitement en adaptant la posologie. Le malade devra être clairement informé de la survenue de ces incidents et le schéma posologique lui sera clairement expliqué. L'administration de la térazosine est déconseillée chez des patients ayant déjà présenté des syncopes mictionnelles.</p> <p>• <i>Le Syndrome de l'iris flasque per-opératoire</i> (SIFP, une variante du syndrome de la pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte chez des patients traités ou précédemment traités par tamsulosine. Des cas isolés ont également été rapportés avec d'autres α-1 bloquants et la possibilité d'un effet de classe ne peut pas être exclue. Etant donné que le SIFP peut être à l'origine de difficultés techniques supplémentaires pendant l'opération de la cataracte, une administration antérieure ou présente de médicaments α-1 bloquants doit être signalée au chirurgien ophtalmologiste avant l'intervention.</p> <p><u>L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase (par exemple : sildenafil, tadalafil, vardenafil) et de DYSALFA peut conduire à une hypotension symptomatique chez certains patients. Afin de minimiser le risque de développer une hypotension orthostatique, le patient devra être stabilisé par le traitement alpha-bloquant avant de débiter l'administration d'inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase.</u></p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en</p>

	<p>cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p> <p>Précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> • La prudence s'impose chez <i>les sujets traités par des médicaments antihypertenseurs</i> et notamment avec les antagonistes du calcium qui peuvent provoquer des hypotensions sévères. (voir rubrique 4.5). • Chez les coronariens, le traitement spécifique de l'insuffisance coronarienne sera poursuivi (voir rubrique 4.5). En cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par la térazosine devra être interrompu. • Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, la posologie ne dépassera pas 5 mg par jour. 	<p>cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'app ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p>Précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> • La prudence s'impose chez <i>les sujets traités par des médicaments antihypertenseurs</i> et notamment avec les antagonistes du calcium qui peuvent provoquer des hypotensions sévères. (voir rubrique 4.5). • Chez les coronariens, le traitement spécifique de l'insuffisance coronarienne sera poursuivi (voir rubrique 4.5). En cas de réapparition ou d'aggravation d'un angor, le traitement par la térazosine devra être interrompu. • Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, la posologie ne dépassera pas 5 mg par jour.
4.5	<p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ Antagonistes du calcium: félodipine, nicardipine, nifédipine, nitrendipine, bépridil, diltiazem, vérapamil, perhexiline Majoration de l'effet antihypertenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère. Surveillance clinique, recherche d'une hypotension orthostatique dans les heures qui suivent la prise du médicament alpha-1 bloquant (en particulier en début de traitement par celui-ci).</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Anesthésiques généraux L'anesthésie générale d'un patient traité par la térazosine risque d'entraîner une instabilité tensionnelle.</p>	<p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>+ Antagonistes du calcium: félodipine, nicardipine, nifédipine, nitrendipine, bépridil, diltiazem, vérapamil, perhexiline Majoration de l'effet antihypertenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère. Surveillance clinique, recherche d'une hypotension orthostatique dans les heures qui suivent la prise du médicament alpha-1 bloquant (en particulier en début de traitement par celui-ci).</p> <p>+ Inhibiteurs de la 5 phosphodiesterase (exemple : sildénafil, tadalafil, vardenafil), (voir rubrique 4.4) L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la 5-phosphodiésterase (par exemple sildenafil, tadalafil, vardenafil) et de DYSALFA peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ Anesthésiques généraux L'anesthésie générale d'un patient traité par la térazosine risque d'entraîner une instabilité tensionnelle.</p>