



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 avril 2015

ALDACTAZINE 25/15 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 351 255 1 4)

B/90 (CIP : 34009 372 334 8 4)

Laboratoire PFIZER

DCI	altizide / spironolactone
Code ATC	C03EA04 (diurétique et épargneur potassiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Hypertension artérielle. • Œdèmes d'origine rénale, cardiaque et hépatique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date de l'AMM initiale : 16/10/1995
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	liste II
Classement ATC	C : système cardiovasculaire C03 : diurétiques C03E : diurétiques et épargneurs potassiques en association C03EA : diurétiques « low ceiling » et épargneurs potassiques C03EA04 : altizide et épargneurs potassiques

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/12/2009.

Dans son dernier avis de renouvellement du 9 septembre 2009, la Commission a considéré que le SMR de ALDACTAZINE était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hypertension artérielle.

· Œdèmes d'origine rénale, cardiaque et hépatique. »

03.2 Posologie/autres partie du RCP si besoin

Hypertension artérielle :

1/2 à 1 comprimé par jour. Le traitement est initié à la dose d'un demi-comprimé par jour; en cas d'inefficacité, après 6 à 8 semaines de traitement, la posologie est augmentée à 1 comprimé/jour.

Œdèmes d'origine cardiaque et rénale :

· traitement d'attaque: 3 à 4 comprimés par jour. Ces doses seront ensuite abaissées en fonction de la réponse du malade.

· traitement d'entretien: 1 à 2 comprimés par jour.

Œdèmes d'origine hépatique:

· traitement d'attaque: 4 à 6 comprimés par jour.

· traitement d'entretien: 1 à 2 comprimés par jour.

Dans le cas des œdèmes, ces doses seront adaptées à la réponse obtenue (diurèse, poids) et au bilan électrolytique du malade.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 10 Novembre 2009 au 09 Novembre 2012). Au cours de cette période, l'exposition des patients au traitement peut être estimée à 98 584 patients-années. Au total, 168 cas ont été rapportés (388 effets indésirables). Les effets indésirables les plus fréquents ont été : hyponatrémie (36 cas, 21,4%), chute (15 cas, 8,9%), insuffisance rénale aigue (13 cas, 7,7%).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans les sections suivantes (cf. annexe 1) :

- 4.3. Contre-indications
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.8. Effets indésirables

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel AUTOMNE 2014), ALDACTAZINE a fait l'objet de 598 127 prescriptions. ALDACTAZINE est majoritairement (84% des prescriptions) prescrit dans l'hypertension artérielle essentielle.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle et les états œdémateux et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 9 septembre 2009, la place de l'ALDACTAZINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

² ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.

³ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

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 9 septembre 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Hypertension artérielle

- ▶ L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables évalué sur la diminution des chiffres tensionnels de l'association à doses fixes ALDACTAZINE est important. Cette association fixe n'a pas montré d'impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses ayant montré un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité.

Oedèmes

- ▶ Les oedèmes d'origine cardiaque, rénale et hépatique s'inscrivent dans le cadre d'affections (notamment insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale, néphropathies glomérulaires, cirrhose hépatique) qui engagent le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ALDACTAZINE reste important 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 : 65 %

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1 : TABLEAU PRESENTANT LES RECTIFICATIFS DES RCPs

RCP en vigueur lors de la réévaluation	Dernier RCP en vigueur
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS être utilisé en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuffisance rénale sévère ou aiguë notamment : anurie, dysfonctionnement rénal à évolution rapide ; • hyperkaliémie ; • stade terminal de l'insuffisance hépatique ; • hypersensibilité aux sulfamides ; • Hypersensibilité à la spironolactone ; • Associations à d'autres diurétiques hyperkaliémants, aux sels de potassium (sauf en cas d'hypokaliémie) (cf. Rubrique Interactions) • Ce médicament est généralement déconseillé chez les patients cirrhotique, quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l et chez les sujets susceptibles de présenter une acidose. 	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS être utilisé en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuffisance rénale sévère ou aiguë notamment : anurie, dysfonctionnement rénal à évolution rapide ; • hyperkaliémie ; • stade terminal de l'insuffisance hépatique ; • hypersensibilité à la spironolactone, aux sulfamides ou à l'un des excipients ; • association à l'éplérénone ; • association à d'autres diurétiques hyperkaliémants, aux sels de potassium (sauf en cas d'hypokaliémie) (voir rubrique 4.5). <p>Ce médicament est généralement déconseillé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez le cirrhotique, quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l, • chez les sujets susceptibles de présenter une acidose.
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (...)</p> <p>Le <u>suivi des patients</u>, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après, • de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement, <p>Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement OU lors de survenue d'un événement intercurrent.</p> <p>Risque d'encéphalopathie hépatique en cas d'atteinte hépatique, surtout quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l et chez les sujets susceptibles de présenter une acidose. Dans ce cas, l'administration de cette association diurétique doit être immédiatement interrompue.</p> <p>Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8).</p> <p>En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.</p> <p>L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (...)</p> <p>Le <u>suivi des patients</u>, et notamment des patients à risque, devra comporter un ionogramme sanguin, avec en particulier un contrôle de la kaliémie, de la natrémie, et de la fonction rénale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • avant l'instauration du traitement puis une semaine à 15 jours après, • de même (avant et après) chaque augmentation de dose ou modification de traitement, <p>Puis en traitement d'entretien, les contrôles devront être réalisés régulièrement OU lors de survenue d'un événement intercurrent.</p> <p>Risque d'encéphalopathie hépatique en cas d'atteinte hépatique, surtout quand la natrémie est inférieure à 125 mmol/l et chez les sujets susceptibles de présenter une acidose. Dans ce cas, l'administration de cette association diurétique doit être immédiatement interrompue.</p> <p>Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8).</p> <p>En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.</p> <p>L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.</p> <p>Modification :</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>

4.8. Effets indésirables

Liés à la spironolactone

Ces effets indésirables ont été observés chez l'adulte :

Au plan clinique :

Une gynécomastie peut apparaître lors de l'utilisation de la spironolactone, son développement semble être en relation aussi bien avec la posologie utilisée qu'avec la durée de la thérapeutique ; elle est habituellement réversible à l'arrêt de l'administration de la spironolactone ; cependant, dans de rares cas elle peut persister.

D'autres effets indésirables rares et généralement réversibles à l'arrêt de la spironolactone ont été rencontrés, il s'agit de :

- impuissance chez l'homme
- troubles des règles chez la femme
- intolérance digestive
- éruption cutanée
- somnolence
- crampes des membres inférieurs

Au plan biologique

Sous spironolactone, la kaliémie peut augmenter modérément. Des hyperkaliémies plus marquées sont rapportées chez l'insuffisant rénal et chez les patients sous supplémentation potassique ou sous IEC : bien que dans leur grande majorité, ces hyperkaliémies soient asymptomatiques, elles doivent être rapidement corrigées. En cas d'hyperkaliémie, le traitement par la spironolactone sera arrêté (voir rubrique 4.4).

Ces troubles sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement

4.8. Effets indésirables

Liés à la spironolactone

Ces effets indésirables ont été observés chez l'adulte :

Au plan clinique :

Une gynécomastie peut apparaître lors de l'utilisation de la spironolactone, son développement semble être en relation aussi bien avec la posologie utilisée qu'avec la durée de la thérapeutique ; elle est habituellement réversible à l'arrêt de l'administration de la spironolactone ; cependant, dans de rares cas elle peut persister.

D'autres effets indésirables rares et généralement réversibles à l'arrêt de la spironolactone ont été rencontrés, il s'agit de :

- Affections gastro-intestinales : intolérance digestive.
- Affections hépato-biliaires : hépatite.
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : crampes des membres inférieurs.
- Affections du système nerveux : somnolence.
- Affections des organes de reproduction et du sein : troubles des règles chez la femme
impuissance chez l'homme.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée.
- Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë.

Au plan biologique

[Des perturbations électrolytiques et des hyponatrémies peuvent être observées.](#)

Sous spironolactone, la kaliémie peut augmenter modérément. Des hyperkaliémies plus marquées sont rapportées chez l'insuffisant rénal et chez les patients sous supplémentation potassique ou sous IEC : bien que dans leur grande majorité, ces hyperkaliémies soient asymptomatiques, elles doivent être rapidement corrigées. En cas d'hyperkaliémie, le traitement par la spironolactone sera arrêté (voir rubrique 4.4).

[Suppression](#)

[Ces troubles sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement](#)