

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
27 juin 2018

clonidine

CATAPRESSAN 0,15 mg, comprimé sécable Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 359 406 9 8)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Code ATC	C02AC01 (Antihypertenseur - Adrénolytique à action centrale)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Hypertension artérielle ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 03/07/1989 Rectificatif d'AMM du 27/07/2017 (cf. chapitre 04.2 Tolérance)		
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II		
Classification ATC	C C02 C02A C02AC C02AC01	Système cardiovasculaire Antihypertenseurs Adrénolytiques à action centrale Agonistes des récepteurs à l'imidazoline clonidine	

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 19/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 04/02/2015, la Commission a considéré que le SMR de CATAPRESSAN restait important dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hypertension artérielle ».

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées et ont notamment concerné les rubriques « Posologie et mode d'administration », « Contre-indications » et « Mises en gardes et précautions d'emploi » (cf. Annexe).

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile hiver 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité CATAPRESSAN est estimé à 63 307. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science concernant l'hypertension artérielle et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{1,2,3,4}.

La prise en charge de l'hypertension artérielle repose en première intention sur des mesures hygiéno-diététiques associées ou non à un traitement médicamenteux et sur le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires associés. Chez les patients dont le risque cardiovasculaire est élevé (HTA de grade 1 avec insuffisance rénale chronique, de grade 2 avec ≥ 3 facteurs de risque ou de grade 3), un traitement médicamenteux peut être débuté d'emblée.

Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, le choix thérapeutique doit être adapté selon la physiopathologie de l'hypertension artérielle et les comorbidités associées. Il est recommandé d'instaurer en 1^{ère} intention une monothérapie par l'une des 4 classes d'antihypertenseurs ayant démontré un bénéfice sur la prévention des complications cardiovasculaires chez les hypertendus :

- les diurétiques thiazidiques (y compris chlorthalidone et indapamide), ou les diurétiques de l'anse en cas d'insuffisance rénale sévère, de syndrome néphrotique ou d'insuffisance cardiaque,
- les inhibiteurs calciques,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les bêtabloquants peuvent également être utilisés mais apparaissent moins efficaces que les autres classes thérapeutiques vis à vis du risque d'accident vasculaire cérébral. Bien qu'ils ne soient plus une classe de choix en prévention primaire, ces médicaments restent un traitement de première intention en prévention secondaire des événements cardiaques chez les patients présentant un IDM récent ou une insuffisance cardiaque.

En cas de pression artérielle non contrôlée, il est recommandé d'instaurer une bithérapie qui comportera préférentiellement une association de deux classes parmi les quatre recommandées en 1^{ère} intention, en tenant compte du profil du patient, de l'historique de son traitement antihypertenseur ainsi que des thérapies associées. Si l'objectif tensionnel n'est toujours pas atteint, il est recommandé de recourir à une trithérapie qui comportera idéalement l'association d'un bloqueur du système rénine angiotensine (IEC ou ARAII), d'un inhibiteur calcique et d'un diurétique thiazidique à dose optimale.

Devant une hypertension artérielle résistante (pression artérielle non contrôlée malgré une trithérapie), après avoir éliminé la présence de facteurs de résistance, la non adhésion du patient au traitement ou une HTA secondaire, un quatrième médicament antihypertenseur doit être ajouté. La spironolactone est le traitement recommandé à ce stade. En cas de non réponse, de contre-indication ou d'intolérance à la spironolactone, un bêtabloquant, un alphabloquant ou un antihypertenseur central (dont CATAPRESSAN) peuvent être utilisés pour diminuer la pression

¹ HAS. Évaluation par classe des médicaments antihypertenseurs. Mars 2013.

² HAS/SFHTA. Rapport d'élaboration. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

³ HAS/SFHTA. Fiche mémo. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016.

⁴ Joint ESC Guidelines. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal. 2016; 37: 2315–81

artérielle, bien qu'il n'existe aucune donnée documentant leur efficacité sur la diminution du risque cardiovasculaire.

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 04/02/2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- CATAPRESSAN entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Les antihypertenseurs centraux (dont CATAPRESSAN) n'ayant pas démontré leur efficacité sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire sont à utiliser en dernier recours en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de la quadrithérapie pour aider à atteindre l'objectif tensionnel.
- Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CATAPRESSAN reste important dans l'indication 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 l'indication de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Recommandations

La Commission rappelle l'importance de réserver les antihypertenseurs centraux en traitement de dernier recours après avoir éliminé la présence de facteurs de résistance, une non adhésion du patient au traitement ou une HTA secondaire.

ANNEXE

Tableau comparatif des RCP de CATAPRESSAN.

Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Ancien RCP (juin 2012)	RCP actuel
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>La posologie moyenne est de 1 à 4 comprimés par jour. La dose quotidienne doit être répartie en deux prises.</p> <p>En pratique, le traitement peut commencer par un comprimé le soir au coucher. L'augmentation posologique se faisant progressivement selon les résultats obtenus et en ajoutant une prise le matin. La stabilisation tensionnelle est obtenue généralement en 2 à 3 semaines. La dose d'entretien se situe, selon le cas, entre 1 et 4 comprimés par jour et peut sans danger atteindre 6 à 7 comprimés. Cette action ne s'épuise pas avec le temps. CATAPRESSAN peut être associé à toute autre médication antihypertensive, en particulier, aux diurétiques.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Il n'y a pas de données suffisantes relatives à l'utilisation de la clonidine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de la clonidine n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>La posologie moyenne est de 1 à 4 comprimés par jour. La dose quotidienne doit être répartie en deux prises.</p> <p>En pratique, le traitement peut commencer par un comprimé le soir au coucher. L'augmentation posologique se faisant progressivement selon les résultats obtenus et en ajoutant une prise le matin. La stabilisation tensionnelle est obtenue généralement en 2 à 3 semaines. La dose d'entretien se situe, selon le cas, entre 1 et 4 comprimés par jour et peut sans danger atteindre 6 à 7 comprimés. Cette action ne s'épuise pas avec le temps. CATAPRESSAN peut être associé à toute autre médication antihypertensive, en particulier, aux diurétiques.</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Il n'y a pas de données suffisantes relatives à l'utilisation de la clonidine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de la clonidine n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u></p> <p>La posologie doit être adaptée :</p> <ul style="list-style-type: none">• en fonction de la réponse antihypertensive individuelle qui peut montrer une grande variabilité chez les insuffisants rénaux ;• en fonction du degré d'insuffisance rénale. <p>Une surveillance étroite est nécessaire. Etant donné que seule une quantité minime de clonidine est éliminée durant l'hémodialyse, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire de clonidine après la dialyse.</p>
<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none">• Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients du médicament.• Brady-arythmie sévère due à une maladie du nœud sinusal ou à un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré.• Etat dépressif.• Association au sultopride (voir rubrique 4.5).	<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none">• Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients du médicament à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.• Brady-arythmie sévère due à une maladie du nœud sinusal ou à un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré.• Etat dépressif.

	● Association au sultopride (voir rubrique 4.5).
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde</p> <p>Il faut prévenir les patients de ne pas arrêter le traitement sans avis médical. Il faut éviter l'arrêt brusque du traitement qui pourrait entraîner une remontée trop rapide (effet rebond) de la tension artérielle, notamment dans les cas d'hypertensions sévères et de posologies égales ou supérieures à 6 comprimés par jour.</p> <p>A la suite d'un arrêt brusque du CATAPRESSAN à forte dose, des cas d'agitation, de palpitations, une élévation rapide de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, une nervosité, des tremblements, des céphalées et des nausées, ainsi que quelques rares cas de poussées hypertensives réactionnelles ayant entraîné des complications d'ordre cardiaque ou neurologique ont été signalés.</p> <p>Lors de l'arrêt d'un traitement par CATAPRESSAN, la dose doit être réduite progressivement sur 2 à 4 jours.</p> <p>S'il est nécessaire d'interrompre un traitement de longue durée associant un bêtabloquant et la clonidine, il faut d'abord arrêter progressivement le traitement bêtabloquant, puis la clonidine.</p> <p>La reprise orale de la thérapeutique à la posologie antérieure met fin aux poussées hypertensives. Si une maîtrise plus rapide de ces poussées hypertensives s'impose, la réintroduction du CATAPRESSAN par voie parentérale ou une perfusion intraveineuse d'agents alpha-inhibiteurs permet de ramener la pression artérielle à des valeurs normales.</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> <p>La clonidine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents compte tenu de l'insuffisance de données de sécurité et d'efficacité.</p> <p>En particulier, lors de l'administration concomitante de clonidine et de méthylphénidate, en dehors de l'utilisation validée par l'Autorisation de Mise sur le Marché, chez les enfants atteints de troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité, des effets indésirables graves, incluant des décès, ont été observés sans qu'un lien formel entre le traitement et le décès ait pu être établi. L'utilisation de</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>Il faut prévenir les patients de ne pas arrêter le traitement sans avis médical. Il faut éviter l'arrêt brusque du traitement qui pourrait entraîner une remontée trop rapide (effet rebond) de la tension artérielle, notamment dans les cas d'hypertensions sévères et de posologies égales ou supérieures à 6 comprimés par jour.</p> <p>A la suite d'un arrêt brusque du CATAPRESSAN à forte dose, des cas d'agitation, de palpitations, une élévation rapide de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, une nervosité, des tremblements, des céphalées et des nausées, ainsi que quelques rares cas de poussées hypertensives réactionnelles ayant entraîné des complications d'ordre cardiaque ou neurologique ont été signalés.</p> <p>Lors de l'arrêt d'un traitement par CATAPRESSAN, la dose doit être réduite progressivement sur 2 à 4 jours.</p> <p style="color: red;">Une hausse excessive de la pression artérielle après l'arrêt du traitement par CATAPRESSAN peut être inversée par une administration orale de clonidine ou par une administration intraveineuse de phentolamine (voir rubrique 4.5).</p> <p>S'il est nécessaire d'interrompre un traitement de longue durée associant un bêtabloquant et la clonidine, il faut d'abord arrêter progressivement le traitement bêtabloquant, puis la clonidine.</p> <p>La reprise orale de la thérapeutique à la posologie antérieure met fin aux poussées hypertensives. Si une maîtrise plus rapide de ces poussées hypertensives s'impose, la réintroduction du CATAPRESSAN par voie parentérale ou une perfusion intraveineuse d'agents alpha-inhibiteurs permet de ramener la pression artérielle à des valeurs normales.</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> <p>La clonidine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents compte tenu de l'insuffisance de données de sécurité et d'efficacité.</p> <p>En particulier, lors de l'administration concomitante de clonidine et de méthylphénidate, en dehors de l'utilisation validée par l'Autorisation de Mise sur le Marché, chez les enfants atteints de troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité, des effets indésirables graves, incluant des décès, ont été observés</p>

<p>la clonidine dans cette association n'est donc pas recommandée.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>[...]</p>	<p>sans qu'un lien formel entre le traitement et le décès ait pu être établi. L'utilisation de la clonidine dans cette association n'est donc pas recommandée.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>[...]</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>[...]</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>[...]</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
<p>4.9 Surdosage</p> <p><u>Symptômes</u></p> <p>La marge thérapeutique de la clonidine est large.</p> <p>Les manifestations de l'intoxication, dues à la suppression généralisée de l'activité du système nerveux sympathique, sont les suivantes : myosis, somnolence profonde (léthargie), bradycardie, hypotension, hypothermie, coma, dépression respiratoire incluant de l'apnée. Cet état est réversible spontanément en 24 à 48 heures sans séquelles d'ordre toxique.</p> <p>En cas d'intoxication chez l'enfant, les manifestations cliniques attendues sont identiques à celles de l'adulte. La survenue, généralement précoce, d'une dépression du système nerveux central (somnolence, léthargie pouvant conduire à un coma) est particulièrement fréquente dans cette population. Chez l'enfant de moins de 4 ans, une dose de 0,01 mg/kg expose à une symptomatologie habituellement modérée mais un risque d'intoxication sévère est possible dès 0,02 mg/kg.</p> <p>Une hypertension paradoxale, provoquée par la stimulation des récepteurs alpha-1 périphériques, est possible.</p>	<p>4.9 Surdosage</p> <p><u>Symptômes</u></p> <p>La marge thérapeutique de la clonidine est large.</p> <p>Les manifestations de l'intoxication, dues à la suppression généralisée de l'activité du système nerveux sympathique, sont les suivantes : myosis, somnolence profonde (léthargie), bradycardie, hypotension, hypothermie, coma, dépression respiratoire incluant de l'apnée. Cet état est réversible spontanément en 24 à 48 heures sans séquelles d'ordre toxique.</p> <p>En cas d'intoxication chez l'enfant, les manifestations cliniques attendues sont identiques à celles de l'adulte. La survenue, généralement précoce, d'une dépression du système nerveux central (somnolence, léthargie pouvant conduire à un coma) est particulièrement fréquente dans cette population. Chez l'enfant de moins de 4 ans, une dose de 0,01 mg/kg expose à une symptomatologie habituellement modérée mais un risque d'intoxication sévère est possible dès 0,02 mg/kg.</p> <p><u>Traitements</u></p>

<p>Traitemen</p> <p>Surveillance étroite et mesures d'ordre symptomatique.</p> <p>En cas d'hypertension paradoxale, la normalisation des chiffres tensionnels peut être obtenue plus rapidement par administration d'alpha-inhibiteurs.</p> <p>En cas d'ingestion massive, l'administration de charbon activé peut être envisagée jusqu'à 1 heure après l'ingestion.</p>	<p>Surveillance étroite et mesures d'ordre symptomatique.</p> <p>En cas d'hypertension paradoxale, la normalisation des chiffres tensionnels peut être obtenue plus rapidement par administration d'alpha-inhibiteurs.</p> <p>En cas d'ingestion massive, l'administration de charbon activé peut être envisagée jusqu'à 1 heure après l'ingestion.</p>
<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>ANTIHYPERTENSEUR – ADRENOLYTIQUES A ACTION CENTRALE AGONISTES DES RECEPTEURS A L'IMIDAZOLINE (C02AC01 : système cardiovasculaire)</p> <p>[...]</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>L'efficacité de la clonidine dans le traitement de l'hypertension a été étudiée dans cinq essais cliniques menés sur une population pédiatrique. Les données d'efficacité confirment l'action de la clonidine sur la réduction de la pression artérielle systolique et diastolique. Cependant, en raison de données limitées et d'insuffisances méthodologiques, aucune conclusion définitive ne peut être établie quant à l'utilisation de la clonidine chez les enfants hypertendus.</p> <p>L'efficacité de la clonidine a également été étudiée dans quelques essais cliniques menés chez des enfants présentant un trouble du déficit de l'attention ou une hyperactivité, le syndrome Gill de la Tourette ou un bégaiement. L'efficacité de la clonidine dans ces pathologies n'a pas été démontrée.</p> <p>Deux études pédiatriques de faible effectif ont également été menées dans la migraine, aucune n'ayant démontré d'efficacité.</p> <p>Dans les études pédiatriques les événements indésirables les plus fréquents ont été la somnolence, la sécheresse buccale, les céphalées, la sensation de vertige et l'insomnie. Ces événements indésirables pourraient avoir un impact important sur la vie quotidienne des enfants.</p> <p>En conclusion, la tolérance et l'efficacité de la clonidine chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : ANTIHYPERTENSEUR – ADRENOLYTIQUES A ACTION CENTRALE</p> <p>AGONISTES DES RECEPTEURS A L'IMIDAZOLINE code ATC : (C02AC01 : système cardiovasculaire)</p> <p>[...].</p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>L'efficacité de la clonidine dans le traitement de l'hypertension a été étudiée dans cinq essais cliniques menés sur une population pédiatrique. Les données d'efficacité confirment l'action de la clonidine sur la réduction de la pression artérielle systolique et diastolique. Cependant, en raison de données limitées et d'insuffisances méthodologiques, aucune conclusion définitive ne peut être établie quant à l'utilisation de la clonidine chez les enfants hypertendus.</p> <p>L'efficacité de la clonidine a également été étudiée dans quelques essais cliniques menés chez des enfants présentant un trouble du déficit de l'attention ou une hyperactivité, le syndrome Gill de la Tourette ou un bégaiement. L'efficacité de la clonidine dans ces pathologies n'a pas été démontrée.</p> <p>Deux études pédiatriques de faible effectif ont également été menées dans la migraine, aucune n'ayant démontré d'efficacité.</p> <p>Dans les études pédiatriques les événements indésirables les plus fréquents ont été la somnolence, la sécheresse buccale, les céphalées, la sensation de vertige et l'insomnie. Ces événements indésirables pourraient avoir un impact important sur la vie quotidienne des enfants.</p> <p>En conclusion, la tolérance et l'efficacité de la clonidine chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2).</p>