



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 30/06/2006 (JO du 20/07/2006).

XENAZINE 25mg, comprimé sécable
B/112 (CIP : 3693191)

Laboratoire EUSA Pharma S.A.S.

Tétrabénazine

Liste II

Médicament d'exception

Code ATC : N07XX (autres médicaments en relation avec le système nerveux)

Date de l'AMM initiale (procédure nationale) : 28 juillet 2005

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

Indications thérapeutiques :

« Mouvements anormaux liés à la maladie de Huntington.

Hémiballisme. »

Posologie : cf. RCP.

Données de prescription :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel 02/2011), la spécialité XENAZINE a fait l'objet de 2 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Les données de vente GERS en 2010 sont de 12 917 boîtes en ville.

Nouvelles données :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité. Les résultats ne seront toutefois pas détaillés en raison des faiblesses méthodologiques de ces études^{1,2} (non comparatives).

Le laboratoire a fourni les rapports périodiques de pharmacovigilance couvrant la période de 2005 à 2009. Les données de tolérance recueillies entre novembre 2005 et octobre 2008 ont mis en évidence un signal sur le risque d'idées et de comportement suicidaires ainsi que d'allongement de l'espace QT. Cela a donné lieu à une harmonisation européenne du « Core Safety Information » en décembre 2008. Une demande de modification de RCP concernant les rubriques 4.2 4.3 4.4 4.5 4.6 4.8 et 5.3 (cf annexe), transmise à l'AFSSAPS en octobre 2009, a été approuvée le 9 novembre 2011.

¹ Kenney C, Hunter C, Davidson A, Jankovic J. Short-term effects of tetraabenazine on chorea associated with Huntington's disease. Mov Disord. 2007 Jan;22(1):10-3.

² Fasano A, Cadeddu F, Guidubaldi A, Piano C, Soleti F, Zinzi P, Bentivoglio AR. The long-term effect of tetraabenazine in the management of Huntington disease. Clin Neuropharmacol. 2008 Nov-Dec;31(6):313-8.

Les données acquises de la science sur la maladie de Huntington et l'hémiballisme et leurs modalités de prise en charge ³ ont également été prises en compte.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2005.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative grave d'origine génétique associant des troubles cognitifs, psychiatriques et moteurs entraînant une altération progressive des capacités physiques et intellectuelles à l'origine de perturbations de la vie sociale et professionnelle. La progression de la maladie est insidieuse et engage le pronostic vital. Il s'agit d'une pathologie orpheline.

La tétrabénazine est un traitement symptomatique limité aux troubles moteurs de la maladie de Huntington.

Les alternatives sont peu nombreuses et mal évaluées.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication reste **important**.

Hémiballisme

L'hémiballisme est caractérisé par la survenue de mouvements anormaux brusques impliquant tout l'hémicorps et consécutifs à une atteinte centrale (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, cause infectieuse...). La majorité des formes sont réversibles. Dans les formes persistantes, le handicap est important.

Les données d'efficacité de la tétrabénazine sont très limitées. Le traitement est symptomatique. Les alternatives thérapeutiques sont mal évaluées.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est mal établi.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication reste **important**.

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

Conditionnement : Le conditionnement en flacon de 112 comprimés n'est pas adapté à la posologie de traitement (2 à 3 comprimés par jour).

Un flacon de 90 comprimés serait plus adapté.

Taux de remboursement : 65%

En annexe, fiche d'information thérapeutique mise à jour suite aux modifications de RCP datant du 18/02/2010 et du 9/11/2011.

³ Burgunder JM; Guttman M; Perlman S; Goodman N; van Kammen DP; Goodman LV. An International Survey-based Algorithm for the Pharmacologic Treatment of Chorea in Huntington's disease [Internet]. Version 168. PLoS Currents: Huntington Disease. 2011 Aug 4 [revised 2011 Oct 11]:PMC3166256.

**XENAZINE 25mg, comprimé sécable
RECTIFICATIFS DE L'AMM**

RCP Présent	RCP Proposé
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration La dose de tétrabénazine devrait être titrée afin de déterminer la dose la plus appropriée pour chaque patient. Le traitement devra être réévalué périodiquement en fonction de l'évolution de la pathologie du patient.
4.3 Contre-indications • Hypersensibilité à la tétrabénazine ou à l'un des autres constituants du produit. • Grossesse. • En association aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs (voir rubrique 4.5). • En association avec les antiparkinsoniens dopaminergiques ou la lévodopa (voir rubrique 4.5). • En association avec les dopaminergiques non antiparkinsoniens (voir rubrique 4.5). • L'allaitement est contre-indiqué chez les femmes traitées par tétrabénazine.	4.3 Contre-indications • Hypersensibilité à la tétrabénazine ou à l'un des autres constituants du produit. • L'allaitement est contre-indiqué chez les femmes traitées par tétrabénazine. • La tétrabénazine est contre-indiquée chez les patients atteints de dépression mal contrôlée. • La tétrabénazine ne doit pas être administrée pendant les deux semaines suivant un traitement par un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8). • La tétrabénazine est contre-indiquée chez les patients atteints de maladie de Parkinson et de syndrome hypokinétique – hypertonique (Parkinsonisme).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Chez les patients présentant une maladie de Parkinson, le risque d'aggravation des symptômes de type parkinsonien ou de survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques peut être augmenté. Ainsi, le rapport bénéfice/risque doit être évalué en cas de prescription de neuroleptiques antipsychotiques, y compris de la tétrabénazine, chez ces patients.

Syndrome malin des neuroleptiques : En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire).

Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que la sudation et les variations de pression artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer des signes d'appel précoces.

Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncratique, certains facteurs de risque, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales, semblent y prédisposer.

Il est déconseillé d'instaurer un traitement par la tétrabénazine chez un patient traité pour un syndrome dépressif. Toutefois, des médicaments antidépresseurs peuvent être prescrits pour une dépression induite par la tétrabénazine.

En l'absence de données chez les patients insuffisants rénaux, l'utilisation de tétrabénazine est déconseillée dans cette population.

Lors de l'arrêt du traitement, une diminution progressive des doses est recommandée. Un arrêt brutal du traitement peut induire un syndrome malin des neuroleptiques.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Dépression

La tétrabénazine peut provoquer une dépression ou aggraver une dépression préexistante. Des cas d'idée et de comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients prenant le médicament. Il convient d'être particulièrement prudent lorsqu'on traite des patients ayant un antécédent de dépression ou de tentatives de suicides ou d'idées suicidaires.

La dépression et les idées suicidaires peuvent être maîtrisées par une diminution de la dose de tétrabénazine et/ou l'instauration d'un traitement antidépresseur. Si la dépression ou les idées suicidaires sont profondes ou persistent, l'arrêt du traitement par la tétrabénazine et l'instauration d'un traitement antidépresseur doivent être envisagés.

Les IMAO ne doivent pas être utilisés pendant les deux premières semaines suivant la dernière prise de tétrabénazine afin d'éviter une interaction médicamenteuse potentiellement grave (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8).

Parkinsonisme

La tétrabénazine peut induire un Parkinsonisme et exacerber les symptômes préexistants de la maladie de Parkinson. La dose de tétrabénazine doit être adaptée selon les besoins cliniques afin de minimiser cet effet secondaire.

Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques est une complication très rare du traitement par la tétrabénazine. Le syndrome malin des neuroleptiques survient le plus souvent au début du traitement ou en réponse à des changements de dose. Les principaux symptômes de ce syndrome sont des modifications de l'état mental, une rigidité, une hyperthermie, une dysfonction autonome (transpiration et fluctuations de la pression sanguine) et des concentrations élevées de créatinine phosphokinase. En cas de suspicion de syndrome malin des neuroleptiques, la tétrabénazine doit être arrêtée et un traitement approprié doit être instauré.

Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que la sudation et les variations de pression artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer des signes d'appel précoces. Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncratique, certains facteurs de risque, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales, semblent y prédisposer.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou de déficit en lactase.	Lors de l'arrêt du traitement, une diminution progressive des doses est recommandée. Un arrêt brutal du traitement peut induire un syndrome malin des neuroleptiques. Intervalle QTc La tétrabénazine a entraîné un léger allongement (environ 8 msec) de l'intervalle QT corrigé. La tétrabénazine doit être utilisée avec précaution avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et chez les patients présentant des syndromes du QTc long congénital et des antécédents d'arythmie cardiaque. En l'absence de données chez les patients insuffisants rénaux, l'utilisation de tétrabénazine est déconseillée dans cette population. 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).
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations contre-indiquées</u> + Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs Risque de crises hypertensives. Du fait de la durée d'action de l'IMAO, cette interaction est encore théoriquement possible 15 jours après son arrêt. + Antiparkinsoniens dopaminergiques Antagonisme réciproque du dopaminergique et du neuroleptique. + Lévodopa Antagonisme réciproque du dopaminergique et du neuroleptique. + Dopaminergiques non antiparkinsoniens Antagonisme réciproque du dopaminergique et du neuroleptique. <u>Associations à prendre en compte :</u> + Médicaments sédatifs : Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations contre-indiquées</u> + Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs Risque de crises hypertensives. Du fait de la durée d'action de l'IMAO cette interaction est encore théoriquement possible 15 jours après l'arrêt de l'IMAO. <u>Associations déconseillées</u> + Alcool Majoration de l'effet sédatif de l'alcool. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation des machines. + Antiparkinsoniens dopaminergiques Antagonisme réciproque du dopaminergique et du dépléteur dopaminergique. + Lévodopa Antagonisme réciproque du dopaminergique et du dépléteur dopaminergique. <u>Associations à prendre en compte</u>

substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple : le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, mianséride, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide. + Antihypertenseurs Effet antihypertenseur et risque d'hypertension orthostatique majorés (effet additif). + Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol) Effet vasodilatateur et risques d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).	+ Médicaments et substances sédatifs Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple : le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, mianséride, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.
4.6 Grossesse et allaitement Grossesse L'innocuité de la tétrabénazine chez la femme enceinte n'a pas été établie. En conséquence, l'utilisation de la tétrabénazine est contre-indiquée pendant la grossesse. Toutefois, en cas de nécessité absolue, le médecin devra évaluer le rapport bénéfice/risque (voir rubrique 5.3). Allaitement L'excrétion de la tétrabénazine dans le lait maternel n'est pas documentée dans l'espèce humaine. En conséquence, l'allaitement est contre-indiqué chez les femmes recevant de la tétrabénazine.	4.6 Grossesse et allaitement Grossesse Aucune donnée adéquate n'est disponible concernant l'utilisation de la tétrabénazine chez la femme enceinte. Des études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez la femme enceinte est inconnu. En l'absence de données, la tétrabénazine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. Allaitement On ne sait pas si la tétrabénazine est excrétée dans le lait maternel. On ne peut exclure tout risque pour l'enfant allaité. La tétrabénazine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).
4.8 Effets indésirables Affections psychiatriques	4.8 Effets indésirables Les effets secondaires incluent somnolence, dépression (dans certains cas associée à des idées et à un comportement suicidaires) et Parkinsonisme.

Dépression, nervosité, anxiété, confusion.

Affections du système nerveux

Insomnie, somnolence, fatigue, troubles de la mémoire, céphalées, troubles de l'équilibre, vertiges, akathisie, réaction dystonique, crise oculogyre, tremblements, syndrome parkinsonien et syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4)

Affections gastro-intestinales

Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée).

Affections cardiovasculaires

Hypotension orthostatique.

Les effets indésirables sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement

D'autres effets indésirables potentiels sont énumérés ci-dessous. Les effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

L'incidence des effets secondaires est fournie lorsqu'elle est connue ; toutefois, pour certains effets, on ne peut estimer avec précision l'incidence à partir des données disponibles.

Système/organe	Réactions					
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (<1/10 mais ≥ 1/100,)	Peu fréquent (<1/100 mais ≥ 1/1 000)	Rare (<1/1 000 mais ≥ 1/10 000)	Très rare (≤ 1/10 000)	Inconnu
Affections hématologiques et du système lymphatique					Leucopénie	
Affections psychiatriques	Dépression	Agitation Anxiété Insomnie Confusion				Désorientation Nervosité Agitation Troubles du sommeil
Affections du système nerveux	Somnolence, Parkinsonisme (problèmes d'équilibre, tremblements ou salivation excessive)				Syndrome malin des neuroleptiques	Ataxie Akathisie Dystonie Pertes de mémoire, étourdissements
Affections oculaires					Crise oculogyre Photophobie	
Affections cardiaques						Bradycardie
Affections vasculaires						Hypotension orthostatique Crise hypertensive

	Affections gastro-intestinales						Problèmes de déglutition Nausées Vomissements Douleur épigastrique Diarrhées Constipation Sécheresse de la bouche
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané						Transpiration
	Affections des organes de reproduction et du sein						Cycle menstruel irrégulier
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration						Fatigue Faiblesse Hypothermie
	Des cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été rapportés, chez des patients traités par la tétrabénazine. Ce syndrome peut survenir peu de temps après l'instauration du traitement, après des modifications de la dose ou après un traitement prolongé. Les principaux symptômes de ce syndrome sont des modifications de l'état mental, une rigidité, une hyperthermie, une dysfonction autonome et des concentrations élevées de créatinine phosphokinase. En cas de suspicion de SMN, la tétrabénazine doit être immédiatement arrêtée et un traitement de support approprié doit être instauré. Pour éviter le risque d'interaction potentiellement grave entraînant une crise hypertensive, au moins 14 jours doivent s'écouler entre l'arrêt d'un IMAO et l'instauration du traitement par la tétrabénazine, ainsi qu'entre l'arrêt de la tétrabénazine et l'instauration d'un traitement par IMAO.						
4.9 Surdosage <u>Symptômes</u> Les symptômes associés au surdosage de la tétrabénazine incluent : nausées, vomissements, diarrhée, sudation, hypotension, confusion,	4.9 Surdosage <u>Symptômes</u> Les symptômes associés au surdosage de la tétrabénazine incluent : nausées, vomissements, diarrhée, sudation, hypotension, confusion, hallucinations et						

hallucinations et sédation. <u>Traitement</u> En cas de surdosage le traitement par tétrabénazine doit être arrêté.	sédation. <u>Traitement</u> En cas de surdosage le traitement par tétrabénazine doit être arrêté et un traitement symptomatique doit être instauré.
5.3 Données de sécurité précliniques <u>Toxicité</u> Plusieurs études de toxicité aiguë et chronique ont été réalisées et n'ont pas montré d'effets toxiques notoires. Une sédation a été observée mais il s'agit d'un effet pharmacologique du médicament. <u>Toxicité de la reproduction et cancérogenèse</u> Il n'existe aucune donnée de sécurité sur les fonctions de reproduction et sur la cancérogenèse. <u>Mutagenèse</u> Le test d'Ames et le test du micronucleus n'ont pas montré d'effet mutagène. Le test d'aberration chromosomique, réalisé sur des cellules ovariennes de hamster chinois, a montré un effet clastogène de la tétrabénazine.	5.3 Données de sécurité précliniques Dans les études de toxicité à doses répétées par voie orale, la tétrabénazine est généralement bien tolérée pour toutes les espèces animales testées. La plupart des effets observés sont liés aux paramètres pharmacologiques du médicament et montrent une déplétion de la monoamine au niveau central. Leurs manifestations sont typiquement une hypoactivité, une léthargie, les yeux plissés, ou les yeux fermés. Elles durent jusqu'à plusieurs heures après l'administration et chez certaines espèces à des doses élevées interfèrent avec la prise alimentaire normale qui par conséquent diminue ou supprime un gain de poids corporel. Chez toutes les espèces animales testées, la sédation dose dépendante est limitée par la dose administrée et est l'effet indésirable principal après l'administration orale de tétrabénazine. La batterie standard d'études de génotoxicité a été réalisée avec la tétrabénazine, et aucun effet mutagène n'a été constaté dans le test de mutation bactérienne inverse. Pour le test d'aberration chromosomique in vitro chez les mammifères (cellules CHO), il a été observé que la tétrabénazine est cytotoxique et clastogène à des niveaux toxiques. La réponse positive a été observée seulement en présence de fraction S9 de tétrabénazine à des concentrations qui étaient toxiques pour les cellules. Toutefois, dans l'essai in vivo du micronoyau érythrocytaire (rats), la tétrabénazine n'a pas été clastogène à la dose maximale tolérée (100 mg / kg / jour). Concernant les épreuves de toxicité sur le développement, il n'y avait aucune preuve de la mortalité intra-utérine, de retard de croissance ou de tératogénicité chez le rat et le lapin. Dans les études périnatales et postnatales chez le rat, des décès néonataux ont été observés. Toutefois, des soins maternels insuffisants ont été observés chez les femelles et sont liés au motif de décès de leurs petits. Les effets constatés dans cette étude

	sont donc imputables à des soins maternels inadéquats au niveau ou juste après la naissance plutôt qu'à un effet direct sur un paramètre du développement ou de la reproduction. Aucune étude de cancérogénicité à été menée sur la tétrabénazine.
--	--