

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
5 mars 2014

LEVOTONINE 100 mg, gélule
Flacon de 100 gélules (CIP : 34009 333 380 2 2)

Laboratoire PANPHARMA

DCI	oxitriptan
Code ATC (2012)	N06AX01 (Autres antidépresseurs)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Syndrome des myoclonies post-anoxiques de Lance et Adams »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 20/02/1981 (procédure nationale) Dernière modification de l'AMM : 27/02/2007
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012 N N06 N06A N06AX N06AX01	Système nerveux Psychoanaleptiques Antidépresseurs Autres antidépresseurs oxitriptan
----------------	--	--

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité LEVOTONINE (oxitriptan) réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2006 (JO du 03/10/2007).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

"Syndrome des myoclonies post-anoxiques de Lance et Adams."

03.2 Posologie

« Adapter la posologie individuellement en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Lors de l'instauration du traitement, la dose doit être augmentée graduellement sur 2 à 4 semaines. La réponse est généralement rapide, de l'ordre de 7 jours.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans :

La posologie usuelle est comprise entre 700 mg et 1 g par jour (7 à 10 gélules).

Chez l'enfant de moins de 15 ans :

La posologie usuelle est de 0,3 à 7 mg/kg/jour, la posologie maximale peut atteindre jusqu'à 10 mg/kg/jour. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 18 octobre 2006 (renouvellement d'inscription), le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01 novembre 2005 au 31 mai 2010), mettant en évidence, en France, 3 cas :

- 1 cas attendu et grave de sclérodermie (imputabilité jugée possible)
- 1 cas attendu et grave de dermato-sclérose et myalgies (imputabilité jugée douteuse)
- 1 cas inattendu et grave de mélasma (imputabilité jugée douteuse)

► Des modifications de RCP (rectificatif du 27/02/2007) ont été réalisées depuis la dernière évaluation par la Commission (cf. annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Le faible nombre de prescriptions de la spécialité LEVOTONINE (5353 selon les données IMS-EPPM cumul mobile annuel septembre 2013) ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la pathologie (syndrome des myoclonies post-anoxiques de Lance et Adams) et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 18 octobre 2006, la place de LEVOTONINE 100 mg, gélule, dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 18 octobre 2006 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Cette affection se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Son rapport efficacité/effet indésirables est moyen compte tenu de ses nombreux effets indésirables.
- ▶ La spécialité LEVOTONINE est le seul médicament ayant l'AMM dans le traitement du syndrome des myoclonies post-anoxiques de Lance et Adams.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LEVOTONINE 100mg, gélule, reste modéré dans l'indication de l'AMM (syndrome des myoclonies post-anoxiques de Lance et Adams).

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 : 30 %

▶ Conditionnements :

Compte tenu du schéma posologique (allant jusqu'à 10 gélules par jour) et de la nécessité d'adapter la posologie individuellement et de manière progressive, le conditionnement en boîte de 100 gélules à 100 mg est acceptable.

ANNEXE : Tableau comparatif du RCP de LEVOTONINE gélule, du 07/07/1995 et du RCP actuel, du 27/02/2007.

RCP du 07/07/1995	RCP du 27/02/2007
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	
LÉVOTONINE 100 mg, gélule	LEVOTONINE, gélule
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	
Oxitriptan100 mg Talc,8,5 mg Silice pyrogénée,0,3 mg Stéarate de magnésium3,2 mg <i>Composition de la tunique</i> - coiffe bleue : gélatine, oxyde de titane, indigotine, anhydride sulfureux ($\leq 0,1$ pour cent).	Oxitriptan 100 mg Pour une gélule. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	
Gélule (coiffe bleue et corps blanc)	Gélule.
4. DONNEES CLINIQUES	
4.1. Indications thérapeutiques	
Syndrome des myoclonies postanoxiques de Lance et Adams.	Syndrome des myoclonies post-anoxiques de Lance et Adams.
4.2. Posologie et mode d'administration	
La posologie usuelle est comprise entre 700 mg et 1 g par jour, soit 7 à 10 gélules. Les gélules doivent être absorbées au milieu des repas. L'action thérapeutique est rapide dans les myoclonies, de l'ordre de 7 jours.	Mode d'administration VOIE ORALE. Les gélules doivent être avalées, avec un verre d'eau, de préférence au milieu des repas. Cette forme pharmaceutique n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route). En cas de nécessité et chez l'enfant de moins de 6 ans, les gélules peuvent être ouvertes et son contenu dissout dans l'eau. Posologie Adapter la posologie individuellement en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Lors de l'instauration du traitement, la dose doit être augmentée graduellement sur 2 à 4 semaines. La réponse est généralement rapide, de l'ordre de 7 jours. <i>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans:</i> La posologie usuelle est comprise entre 700 mg et 1 g par jour (7 à 10 gélules).

	<u>Chez l'enfant de moins de 15 ans:</u> La posologie usuelle est de 0,3 à 7 mg/kg/jour, la posologie maximale peut atteindre jusqu'à 10 mg/kg/jour.
4.3. Contre-indications	
Insuffisances rénales graves Tumeurs carcinoïdes du grêle	• Antécédent d'hypersensibilité à l'oxitriptan, ou à l'un des autres composants de la gélule; • Insuffisance rénale sévère; • Tumeurs carcinoïdes du grêle; • Association aux IMAO non sélectifs.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
Avant l'administration de Lévonine, il est prudent de s'assurer que le sujet ne présente pas d'affections rénale ou cardiaque. La Lévonine n'est pas un médicament des états dépressifs.	La Lévonine n'est pas un médicament des états dépressifs. Avant de débuter le traitement s'assurer de l'absence d'affections rénale ou cardiaque. La présence du métabolite acide 5 hydroxy indole acétique (5-HIAA) dans l'urine peut gêner certains tests nécessaires pour le diagnostic des tumeurs carcinoïdes. Les inhibiteurs de la décarboxylase périphérique (benzéraside et carbidopa) produisent une inhibition partielle de la décarboxylase extracérébrale de l'oxitriptan et augmentent ainsi la concentration plasmatique en oxytriptan (voir rubrique 5.2). Syndrome de sevrage: Chez des patients traités par des doses supérieures aux doses maximales conseillées, lors de l'arrêt brutal du traitement, un syndrome de sevrage a été observé avec tremblements, coryza, confusion et chez les patients prédisposés, un état de mal épileptique.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	
Compte tenu des caractéristiques pharmacologiques du produit, l'association aux IMAO et aux antidépresseurs tricycliques est à éviter.	<u>Associations contre-indiquées</u> + IMAO non sélectifs Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueur, confusion voire coma. Respecter un délai de deux semaines entre l'arrêt de l'IMAO et le début du traitement, et d'au moins une semaine entre l'arrêt du traitement et le début de l'IMAO. <u>Associations déconseillées</u> + IMAO-A sélectifs Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueur, confusion voire coma. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées. + Linézolide Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique: diarrhée, tachycardie, sueur, confusion voire coma. Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Débuter l'association aux posologies minimales recommandées.

	+ Sympathomimétiques alpha et bêta (voie parentérale) Hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée du sympathomimétique dans la fibre sympathique). <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Adrénaline (voie bucco-dentaire ou sous-cutanée) Troubles du rythme ventriculaire graves par augmentation de l'excitabilité cardiaque. Limiter l'apport, par exemple, moins de 0,1 mg d'adrénaline en 10 minutes ou 0,3 mg en 1 heure chez l'adulte.
4.6. Grossesse et allaitement	
Bien que l'administration à l'animal n'ait causé aucune malformation fœtale, l'innocuité d'un tel traitement au cours de la grossesse et en période d'allaitement n'a pas été établie.	<u>Grossesse</u> Compte tenu des données disponibles, il est préférable par mesure de prudence d'éviter d'utiliser la lévotonine au cours de la grossesse quel qu'en soit son terme. En effet: - les données cliniques sont insuffisantes, - les données animales sont rassurantes. <u>Allaitement</u> Le passage de lévotonine dans le lait maternel n'est pas connu. Aussi, par mesure de précaution il est préférable d'éviter d'allaiter au cours d'un traitement par lévotonine.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	
Sans objet	La Lévotonine peut provoquer des effets indésirables susceptibles de modifier la vigilance ou la vision. La prudence lors de la conduite de véhicules ou la manipulation de machines est recommandée.
4.8. Effets indésirables	
Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées).	Environ 30 % des patients traités peuvent présenter des effets indésirables dus à la Lévotonine. Ces effets peuvent témoigner d'une dose trop élevée, et peuvent être le plus souvent évités par une augmentation progressive de la posologie. Ils peuvent être atténués par une diminution de la posologie ou un traitement symptomatique. <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> <i>Peu fréquentes</i>: éosinophilie asymptomatique. <i>Rares</i>: leucocytose, saignements. <u>Affections du système immunitaire</u> <i>Peu fréquentes</i>: syndrome éosinophilie/myalgies. Le Syndrome éosinophilie-myalgies, se manifeste par des éruptions à type d'urticaire, parfois sclérodermiforme, des douleurs des muscles et des articulations, ainsi qu'une raideur. Des signes respiratoires avec dyspnée toux, une fièvre peuvent être présents. Il existe une

	leucocytose et une éosinophilie périphérique. Lors des biopsies musculaires, on constate une inflammation leucocytaire (avec très peu d'éosinophiles), ainsi qu'une fibrose des muscles. <u>Rares</u>: coryza, dyspnée. <u>Affections psychiatriques</u> <u>Fréquentes</u>: désinhibition, agitation, irritabilité, agressivité, euphorie, confusions. <u>Peu fréquentes</u>: hallucinations, délires. <u>Rares</u>: dépression. <u>Très rare</u>: syndrome sérotoninergique. <u>Affections du système nerveux</u> <u>Fréquentes</u>: somnolence, céphalées. <u>Non fréquentes</u>: insomnies, tremblements, ataxie, flou visuel, mydriase. <u>Rares</u>: dystonie, aggravation des myoclonies, cauchemar. <u>Affections gastro-intestinales (23%)</u> <u>Très fréquentes</u>: nausées, vomissements. <u>Fréquentes</u>: diarrhée, douleurs abdominales. <u>Rare</u>: anorexie. Les troubles gastriques disparaissent habituellement après quelques semaines de traitement. <u>Affections de la peau et du tissu sous cutané:</u> <u>Peu fréquentes</u>: urticaire, <u>Rares</u>: allergie, sueurs, syndrome sclérodermique. Ce syndrome associe morphées pseudobulleuses, éosinophilie, prurit, sensation d'épaississement cutané en cuirasse du thorax et de l'abdomen, mais sans sclérodactylie ni téléangiectasie. L'examen clinique montre une infiltration œdémateuse des avant-bras et des plaques scléreuses pigmentées, bien limitées, à type de morphées, siégeant sur les flancs, les cuisses, les jambes et le dos. Sur certaines plaques, des bulles flasques ont été décrites, avec œdème important du derme superficiel responsable des décollements bulleux, ainsi qu'une fibrose du derme moyen et profond. Ce syndrome est à rapprocher du Syndrome éosinophilie-myalgies. <u>Troubles généraux</u> <u>Peu fréquentes</u>: vasodilatation périphérique, œdèmes, prise de poids, fièvre. <u>Rares</u>: bradycardie. En raison de la présence de sulfite, risque des réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.
4.9. Surdosage Il n'existe pas de données.	Il n'existe pas de données chez l'homme, mais l'association avec des médicaments augmentant la concentration de sérotonine pourrait provoquer un syndrome

	sérotoninergique (par exemple les inhibiteurs de la décarboxylase périphérique utilisés au cours d'études cliniques pour améliorer la biodisponibilité de la Lévonine. Une inhibition quasi complète de la décarboxylase est observée avec des doses de 100-150 mg/j chez l'adulte).
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	
Syndrome des myoclonies postanoxiques de Lance et Adams. (N06AX01= système nerveux central)	
5.1. Propriétés pharmacodynamiques	
La lévonine est le précurseur de la sérotonine, neuromédiateur impliqué dans de nombreux systèmes de régulation cérébrale.	Autres médicaments du système nerveux, code ATC: N07XX. L'oxitriptan ou L-5 hydroxytryptophane est le précurseur immédiat de la sérotonine (5-hydroxytryptamine), neuromédiateur impliqué dans de nombreux systèmes de régulation cérébrale. L'action du 5-HTP lévogyre semble supérieure à celle de la forme racémique.
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	
Après administration orale, la lévonine franchit la barrière hématoencéphalique et se transforme en sérotonine dans le cerveau grâce à l'intervention d'une décarboxylase cérébrale. La sérotonine est métabolisée en acide 5-hydroxy-indole acétique que l'on retrouve au niveau de l'urine.	Absorption Prise seule par voie orale, l'oxitriptan est rapidement métabolisé en sérotonine par des décarboxylases périphériques (muqueuse gastrique, petit intestin, foie et reins) et sa biodisponibilité est très faible. Une meilleure biodisponibilité, très variable cependant (de 47 à 84 %) est obtenue quand elle est associée à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique (carbidopa ou benzéraside, par exemple) durant la phase d'absorption. Distribution - biotransformation Après administration orale, l'oxitriptan est rapidement métabolisé en sérotonine par une décarboxylase des acides aminés L-aromatiques ou par la 5-HTP décarboxylase. Dans le cerveau, elle se trouve dans les noyaux catécholinergiques et la barrière hématoencéphalique. L'oxitriptan ne franchit donc que partiellement la barrière hématoencéphalique pour se transformer en sérotonine dans le cerveau grâce à l'intervention d'une décarboxylase cérébrale. Il existe une proportionnalité directe entre les concentrations de 5-HTP plasmatiques et celles du LCR. L'administration de 5-hydroxytryptophane permet donc l'augmentation de la concentration cérébrale en 5-HT. Cependant, la plus grande partie du 5-hydroxytryptophane est détruite sous l'action des décarboxylases périphériques avant d'atteindre les zones cérébrales. C'est pourquoi un inhibiteur de cette décarboxylase périphérique des amines aromatiques (benzérazide, carbidopa) qui ne peuvent pas franchir la barrière hémato-encéphalique, permet d'augmenter l'accumulation du 5-HT dans le sang après une administration orale. Aux doses thérapeutiques, 19% de 5-HTP circulant est fixé aux protéines sériques. Le 5-HTP ne déplace pas le tryptophane des protéines sériques. Les concentrations de 5-HTP dans le LCR sont évaluées à 24% de celles de 5-HTP plasmatiques. La demi-vie de l'oxitriptan est très variable d'un individu à un autre.

	Le 5-HTP s'accumule dans le plasma de façon non linéaire. Elimination La sérotonine est métabolisée par une monoamine oxydase en acide 5-hydroxy-indole acétique (5-HIAA) que l'on retrouve dans les urines.
5.3. Données de sécurité précliniques	
	Le L-5 hydroxytryptophane est faiblement toxique par voie orale après administration unique chez le rongeur et chez le singe. Le L-5 hydroxytryptophane a fait l'objet d'études de toxicité par administration répétée jusqu'à 6 mois chez le rat, le chien et 3 mois chez le singe. Chez le rat, le L-5 hydroxytryptophane présente un effet néphrotoxique; cet effet n'a pas été retrouvé chez le chien et le singe qui apparaît comme étant l'espèce la moins sensible aux effets toxiques du L-5 hydroxytryptophane, cette différence de sensibilité apparaît comme étant due à la capacité de transformation du L-5 hydroxytryptophane en sérotonine. Le L-5 hydroxytryptophane a fait l'objet d'études de tératogenèse chez le rat et chez la souris. Un effet tératogène a été noté chez le rat sous la forme de malformations viscérales et squelettiques qui ne sont apparues qu'à une dose fortement maternotoxique dans une des 2 études, tandis que cet effet n'a pas été noté dans 2 études chez la souris chez qui seul un effet fœtotoxique a été noté à fortes doses. Le L-5 hydroxytryptophane n'a présenté aucun potentiel mutagène in vitro dans le test d'Ames et dans le test du lymphome de souris. Aucune donnée de cancérogenèse n'est disponible.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	
6.1. Liste des excipients	
	Talc, silice pyrogénée, stéarate de magnésium. Composition de la tunique • coiffe bleue: - o gélatine - o oxyde de titane - o indigotine - o anhydride sulfureux (≤ 0,1 pour cent) • Corps blanc: - o gélatine - o oxyde de titane - o anhydride sulfureux (≤ 0,1 pour cent)
6.2. Incompatibilités	
Sans objet	Sans objet.
6.3. Durée de conservation	
3 ans	3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation	
Sans objet (à conserver à température ambiante)	Pas de précautions particulières de conservation.
6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur	
100 gélules dans un flacon en verre	10 ou 100 gélules en flacon (verre).
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation	
	Pas d'exigences particulières.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	
Laboratoires PANPHARMA Z.I du Clairay-LUITRE 35133 FOUGERES	PANPHARMA ZI DU CLAIRAY 35133 LUITRE
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	
333 380-2 : 100 gélules en flacon (verre) 324 372-0 : 10 gélules en flacon (verre)	324 372-0: 10 gélules en flacon (verre). 333 380-2: 100 gélules en flacon (verre).
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION	
Approbation : 20 février 1981	Première autorisation : 20 février 1981 Renouvellement : 10 mars 2006
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE	
07 juillet 1995	27 février 2007
11. DOSIMETRIE	
	Sans objet.
12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES	
	Sans objet.
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE	
Liste I	Liste I