



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 février 2017

tétrabénazine

XENAZINE 25 mg, comprimé sécable

Boîte de 112 comprimés (CIP : 34009 369 319 1 6)

Laboratoire EUSA PHARMA (FRANCE) SAS

Code ATC	N07XX06 (autres médicaments du système nerveux central)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP suite à une enquête de Pharmacovigilance
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 28/07/2005 Rectificatif en date du 01/12/2016 concernant les rubriques 4.2 « posologie » et 4.4 « mises en garde et précaution d'emploi »
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Conditions actuelles de prise en charge	Sécurité Sociale : taux 65% Collectivités

02 CONTEXTE

Suite à des notifications de décès sous tétrabénazine (TBZ), une enquête de pharmacovigilance a été mise en place.

L'analyse des données disponibles a été effectuée lors du Comité technique de Pharmacovigilance du 13/01/2015¹.

1. Discussions sur les cas français :

« Il y a peu de notifications spontanées concernant la TBZ sur cette longue période d'enquête.

Parmi les cas rapportés, il existe des prescriptions hors indication de l'AMM (24 cas) notamment : chorée (8 cas), dyskinésies (6 cas), souvent tardives aux neuroleptiques, et dystonie (6 cas). Il n'existe ni indication ni posologie pédiatrique établies.

Par ailleurs l'analyse des observations met en évidence le non-respect de la titration recommandée de la TBZ ; dans les rares cas où la titration est réalisée, elle n'est pas conforme. A noter, la posologie quotidienne maximale recommandée est variable selon les pays (200 mg/j en France et 100 mg/j aux USA).

L'enquête confirme le profil des effets indésirables (EI) connus de la TBZ (EI neurologiques, psychiatriques, cardiovasculaires, correspondant aux effets pharmacologiques). Il s'agit d'EI dose-dépendants, régressant ou disparaissant à la diminution de la posologie ou à l'arrêt du traitement.

Une mention particulière doit être faite concernant le risque de dépression et de suicidalité. Lors de l'enquête, il a été constaté une dépression/aggravation de la dépression dans 8% des cas (2/6 des patients présentant une dépression préexistante traitée) et une suicidalité dans 6,6 % des cas (5 patients ayant un antécédent connu de dépression sévère). Chez les patients présentant une maladie de Huntington, l'incidence des cas de suicide est 4 fois plus élevée que dans la population générale. Mais aucun patient ayant présenté une dépression ou un trouble suicidaire, n'était traité pour une maladie de Huntington. Le rapporteur souligne l'importance du respect strict des contre-indications et des précautions d'emploi.

On note un nombre de décès proportionnellement important dont 1 cas de mort subite et 3 cas de mort brutale.

La TBZ est à l'origine d'un allongement du QT de 3,6 et de 7,7 msec respectivement après l'administration d'une dose unique de 25 mg et de 50 mg chez le sujet sain. Le potentiel proarythmogène de la TBZ n'a pas été suffisamment évalué et la réalisation d'études complémentaires et du suivi ECG des patients est justifiée.

La TBZ possède un grand potentiel d'interactions aussi bien pharmacocinétiques que pharmacodynamiques en particulier avec les médicaments dopaminergiques et les médicaments inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les médicaments à l'origine

¹ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d5a96f8c16b57227369f234c133dae19.pdf

d'hypotension artérielle, les médicaments sédatifs et les médicaments allongeant le QT. Ces interactions doivent être mieux précisées. »

2. Discussions sur les cas mondiaux :

« Globalement, la proportion de décès d'étiologie inconnue ou inexpliqués aussi bien chez les patients ayant une maladie de Huntington que chez les patients ne présentant pas cette pathologie est importante et constitue un signal.

L'analyse des décès d'étiologie possiblement cardio-vasculaires était difficile car il n'a pas été possible d'affirmer le diagnostic de mort subite. Un certain nombre de cas sont à considérer comme mort brutale inexpliquée.

Lors de l'analyse des décès du SOC (système organ class) affections respiratoires, dans certains cas de pneumopathies de déglutition/d'inhalation, il existe un rôle contributif de la TBZ, qui peut aggraver une dysphagie préexistante, quelle que soit son indication. De nombreuses interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique ont pu être mises en évidence, et une interaction est possible dans 113 cas sur 141(80%) ».

Conclusions :

Les propositions du rapporteur ont été acceptées :

- Le passage de liste II en liste I sera discuté au groupe de travail Conditions de Prescription et de Délivrance de l'ANSM (sur la base d'un argumentaire fourni par le CRPV rapporteur)
- Les recommandations sur l'association avec certains médicaments allongeant le QT ou avec ceux interagissant avec le CYP2D6 seront discutées au groupe de travail Interaction Médicamenteuse.
- Réalisation d'une étude in vitro sur les canaux hERG sera demandée au laboratoire.
- Une modification des RCP/notice sera requise afin de recommander telles que justifiées dans le tableau comparatif des RCP :
 - une titration plus progressive des doses
 - la réalisation d'un ECG avant et pendant le traitement si nécessaire.

Le suivi national est poursuivi et une nouvelle présentation aura lieu dans 1 an.

Pour plus d'informations se reporter au compte rendu de cette réunion disponible sur le site internet de l'ANSM en suivant le lien :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d5a96f8c16b57227369f234c133dae19.pdf.

Une réévaluation a été réalisée au niveau européen et le PRAC a rendu ses conclusions en date du 24 juin 2015^{2,3}. Les conclusions scientifiques sont, en résumé, les suivantes :

Les doses de métabolites actifs de la tétrabénazine (α -dihydrotétrabénazine et β -dihydrotétrabénazine) sont influencées par le profil métaboliseur des patients (notamment les métaboliseurs lents) et les inhibiteurs puissants du CYP2D6 (tels que la paroxétine et la fluoxétine) qui ont tendance à augmenter nettement l'exposition à ces métabolites. Ainsi, une adaptation de la dose de tétrabénazine doit être envisagée afin de prévenir des effets indésirables associés.

Dans ce contexte, le PRAC a recommandé de modifier le paragraphe 4.4 du RCP et de la notice concernant la titration des doses et l'influence potentielle du statut du métaboliseur du CYP2D6 et des inhibiteurs puissants concomitants du CYP2D6 sur les effets indésirables liés à la dose.

² http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2015/07/WC500190189.pdf

³ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2016/10/WC500214751.pdf

03 MODIFICATIONS APORTEES

Les modifications concernent les rubriques suivantes :

- Rubrique 4.2 « Posologie » : ajout de la mention « La dose de tétrabénazine devrait être augmentée progressivement afin de déterminer la dose la plus appropriée pour chaque patient. Il est recommandé de réaliser une titration avec un intervalle hebdomadaire. La dose initiale recommandée est de 12,5 mg par jour la 1^{ère} semaine puis de 25 mg par jour la 2^{ème} semaine (12,5 mg deux fois par jour). » et de la mention « Population pédiatrique : Aucune donnée n'est disponible. »
- Rubrique 4.4 « Mises en garde et précaution d'emploi » : ajout de la mention « Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme avant l'instauration du traitement, à la fin de la titration et au cours du traitement en fonction des données cliniques (Ex. patients présentant des facteurs de risque cardiaques, prise de médicaments arythmogènes.) »

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

05 ANNEXE : XENAZINE® 25 MG, COMPRIME SECABLE

RCP APPROUVE PAR L'ANSM LE 25 NOVEMBRE 2015	RCP APPROUVE PAR L'ANSM LE 01 DECEMBRE 2016
4.2. Posologie et mode d'administration Administration orale. 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. <u>Adultes</u> <i><u>Maladie de Huntington</u></i> La posologie moyenne utilisée est de 25 mg (1 comprimé) 2-3 fois par jour soit 50 à 75 mg par jour. <i><u>Hémiballisme</u></i> La posologie moyenne est de 25 mg (1 comprimé) 3 fois par jour soit 75 mg par jour. Dans les deux cas, la dose peut être augmentée progressivement, en fonction du seuil de tolérance, jusqu'à la dose maximale recommandée de 200 mg. <u>Personnes âgées</u> Commencer le traitement par 12,5 mg (1/2 comprimé) 2-3 fois par jour. Augmenter la dose progressivement en fonction de la tolérance jusqu'à 25 mg (1 comprimé) 2-3 fois par jour soit 50 à 75 mg par jour. <i><u>Insuffisants rénaux</u></i>	4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> Administration orale. La dose de tétrabénazine devrait être augmentée progressivement afin de déterminer la dose la plus appropriée pour chaque patient. Il est recommandé de réaliser une titration avec un intervalle hebdomadaire. La dose initiale recommandée est de 12,5 mg par jour la 1ère semaine puis de 25 mg par jour la 2ème semaine (12,5 mg deux fois par jour). Le traitement devra être réévalué périodiquement en fonction de l'évolution de la pathologie du patient. <u>Adultes</u> <i><u>Maladie de Huntington</u></i> La posologie moyenne utilisée est de 25 mg (1 comprimé) 2-3 fois par jour soit 50 à 75 mg par jour. <i><u>Hémiballisme</u></i> La posologie moyenne est de 25 mg (1 comprimé) 3 fois par jour soit 75 mg par jour. Dans les deux cas, la dose peut être augmentée progressivement, en fonction du seuil de tolérance, jusqu'à la dose maximale recommandée de 200 mg. <u>Personnes âgées</u> Commencer le traitement par 12,5 mg (1/2 comprimé) 2-3 fois par jour. Augmenter la dose progressivement en fonction de la tolérance jusqu'à 25 mg (1 comprimé) 2-3 fois par jour soit 50 à 75 mg par jour. <i><u>Insuffisants rénaux</u></i>

En l'absence de données, l'utilisation est déconseillée dans cette population. <u>Enfants</u> En l'absence de données, l'utilisation est déconseillée dans cette population. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La dose de tétrabénazine doit être titrée pour déterminer la dose la plus appropriée à chaque patient. Des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> indiquent que les métabolites α-HTBZ et β-HTBZ de la tétrabénazine sont des substrats pour le cytochrome CYP2D6 (voir section 5.2). En conséquence, le dosage pourrait être influencé par le statut de métaboliseur du CYP2D6 du patient et par les médicaments concomitants qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (voir section 4.5). <i>Lors de la première prescription, la thérapie à la tétrabénazine doit être titrée progressivement sur plusieurs semaines pour permettre d'identifier la dose qui permet à la fois de réduire la chorée et d'être bien tolérée. Si les effets indésirables ne s'arrêtent pas ou ne diminuent pas, il devra être envisagé l'arrêt de la tétrabénazine.</i> <i>Une fois qu'une dose stable aura été déterminée, le traitement devra être réévalué périodiquement en fonction de l'évolution de la pathologie du patient et de ses traitements médicamenteux concomitants (voir section 4.5).</i> 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES	En l'absence de données, l'utilisation est déconseillée dans cette population. <u>Enfants</u> En l'absence de données, l'utilisation est déconseillée dans cette population. <u>Population pédiatrique</u> Aucune donnée n'est disponible. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La dose de tétrabénazine doit être titrée pour déterminer la dose la plus appropriée à chaque patient. Des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> indiquent que les métabolites α-HTBZ et β-HTBZ de la tétrabénazine sont des substrats pour le cytochrome CYP2D6 (voir section 5.2). En conséquence, le dosage pourrait être influencé par le statut de métaboliseur du CYP2D6 du patient et par les médicaments concomitants qui sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6 (voir section 4.5). <i>Il est recommandé de réaliser un électrocardiogramme avant l'instauration du traitement, à la fin de la titration et au cours du traitement en fonction des données cliniques (Ex. patients présentant des facteurs de risque cardiaques, prise de médicaments arythmogènes.)</i> <i>Lors de la première prescription, la thérapie à la tétrabénazine doit être titrée progressivement sur plusieurs semaines pour permettre d'identifier la dose qui permet à la fois de réduire la chorée et d'être bien tolérée. Si les effets indésirables ne s'arrêtent pas ou ne diminuent pas, il devra être envisagé l'arrêt de la tétrabénazine.</i> <i>Une fois qu'une dose stable aura été déterminée, le traitement devra être réévalué périodiquement en fonction de l'évolution de la pathologie du patient et de ses traitements médicamenteux concomitants (voir section 4.5).</i> 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
---	---

5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : AUTRES MEDICAMENTS EN RELATION AVEC LE SYSTEME NERVEUX, CODE ATC : NO7XX 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EUSA PHARMA (UK) Limited BREAKSPEAR PARK, BREAKSPEAR WAY, HEMEL HEMPSTEAD, HP2 4TZ UNITED-KINGDOM 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 28 Juillet 2005 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 25 Novembre 2015	5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : AUTRES MEDICAMENTS EN RELATION AVEC LE SYSTEME NERVEUX, CODE ATC : NO7XXO6 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EUSA PHARMA (UK) Limited BREAKSPEAR PARK, BREAKSPEAR WAY, HEMEL HEMPSTEAD, HP2 4TZ ROYAUME-UNI 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 28 Juillet 2005 / 14 Novembre 2014 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE Novembre 2016
--	---