

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

QIZENDAY 100 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Biotine100 mg
Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule en hypromellose (hydroxypropyl méthylcellulose), d'origine végétale, de taille 1, corps blanc opaque et tête vert opaque, « medDay » imprimé sur le corps.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

QIZENDAY est indiqué chez les adultes dans le traitement de la sclérose en plaques : formes progressives primaires ou secondaires (sans poussée depuis au moins 1 an).

4.2. Posologie et mode d'administration

QIZENDAY doit être prescrit et supervisé par un neurologue spécialiste de la prise en charge de la sclérose en plaques.

Posologie

La dose recommandée est d'une gélule (100 mg) administrée trois fois par jour (dose quotidienne totale de 300 mg). Il est recommandé de prendre une gélule matin, midi et soir.

En cas d'oubli d'une prise, il ne faut pas doubler la dose à la prise suivante.

En cas de vomissement dans la ½ heure suivant une prise, une autre gélule peut être prise.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de QIZENDAY dans la population pédiatrique dans l'indication des formes progressives de sclérose en plaques.

Insuffisants rénaux

La sécurité et l'efficacité de QIZENDAY chez les insuffisants rénaux n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. La biotine étant principalement excrétée dans l'urine, un risque d'accumulation ne peut être exclu chez ces patients. La prise de QIZENDAY n'est pas recommandée chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisants hépatiques

La sécurité et l'efficacité de QIZENDAY chez les insuffisants hépatiques n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les patients ne doivent ni mâcher ni croquer les gélules.

Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau, le patient étant assis ou en position debout.

QIZENDAY peut être pris à jeun ou avec de la nourriture.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dosage de biomarqueurs par immuno-essais

Une attention particulière doit être portée aux patients nécessitant un diagnostic ou un suivi par des dosages de biomarqueurs spécifiques. En effet, la biotine peut fausser les résultats d'immunoessais dont la méthode est basée sur une interaction avec la biotine (liaison biotine/streptavidine). Les immunoessais concernés comprennent notamment les dosages pour le diagnostic et le suivi de pathologies cardiovasculaires, endocriniennes, tumorales, infectieuses, le diagnostic étiologique d'anémie ou de l'infertilité, l'exploration des troubles du métabolisme osseux ou d'un syndrome inflammatoire. Certaines méthodes d'immunohistochimie utilisées en anatomie pathologique peuvent également être faussées.

Diabète

Au cours des études cliniques avec QIZENDAY, un patient atteint de diabète de type I a présenté des épisodes d'hypoglycémie un an après avoir débuté le traitement par QIZENDAY. Ces épisodes ont cessé à l'arrêt de QIZENDAY et sont réapparus lors des tentatives de réintroduction. Une influence de QIZENDAY sur l'effet de l'insuline ne peut être exclue et la dose d'insuline doit être éventuellement adaptée en fonction de la surveillance renforcée de la glycémie.

Epilepsie

Il existe un risque potentiel de convulsions, chez les patients qui ont des antécédents de convulsions, qui sont sous traitement antiépileptique ou connu pour abaisser le seuil épileptogène.

Lactose

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).

Aggravation de la maladie

Dans le cadre de l'ATUc quelques cas d'aggravation clinique ou radiologique de la maladie, avec ou sans poussée, ont été rapportés sous QIZENDAY avec des délais de survenue variables (10 jours à 1 an). Pour certains patients, l'arrêt du traitement a permis une amélioration des signes neurologiques ou un retour à l'état antérieur. Chez les patients dont la maladie s'aggrave sous QIZENDAY la poursuite du traitement devra donc être reconsidérée et le traitement arrêté.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec QIZENDAY.

Les résultats d'études in vitro sur des cytochromes P450 (CYPs) ont démontré que la biotine n'était pas métabolisée par les principaux CYPs impliqués dans le métabolisme de médicaments. De plus, la biotine, ainsi que son métabolite principal, la bisnorbiotine, ne sont pas inducteurs des CYP1A2, 2B6 et 3A4, ni inhibiteurs des CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4/5. Aucune interaction médicamenteuse n'est attendue in vivo entre la biotine ou la bisnorbiotine et des inducteurs, inhibiteurs ou substrats des CYPs.

Les résultats d'études d'interactions in vitro de la biotine et de la bisnorbiotine avec les principaux transporteurs d'efflux (P-gP, BCRP, BSEP, MATE1, et MATE2K) et d'influx (OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 et OCT2) de médicaments ont démontré que la biotine et la bisnorbiotine n'étaient pas des substrats ou inhibiteurs de ces transporteurs. Aucune interaction médicamenteuse n'est attendue in vivo entre la biotine ou la bisnorbiotine et les substrats de ces transporteurs.

D'éventuelles interactions médicamenteuses ont été rapportées dans la littérature avec des produits qui utilisent le même transporteur multi-vitaminique sodium-dépendant (SMVT) que la biotine.

L'utilisation au long cours de certains traitements antiépileptiques (carbamazépine, oxacarbazépine, primidone, valproate semi-sodique) a été rapportée à des concentrations plasmatiques endogènes de biotine réduites.

Aucune information n'est disponible sur un traitement concomitant avec d'autres médicaments ou suppléments vitaminés contenant de la biotine. Cependant, les risques sont considérés comme négligeables étant donné la faible teneur en biotine de ces médicaments ou suppléments.

Interférence avec certaines analyses de laboratoire

Lors des études cliniques, des cas d'hyperthyroïdie biologique ont été signalés sous traitement avec QIZENDAY. Cependant, l'interprétation de cette manifestation a été généralement biaisée par la méthode de dosage utilisée pour déterminer les taux d'hormones thyroïdiennes ou de TSH. Par conséquent, le diagnostic d'hyperthyroïdie chez un patient recevant du QIZENDAY ne peut être porté que sur des dosages hormonaux réalisés selon une méthode sans interférence de la biotine.

Certaines analyses de laboratoire peuvent être faussées par le traitement par fortes doses de biotine, comme celles contenues dans QIZENDAY. Il s'agit de tous les tests utilisant des anticorps ou des antigènes biotinylés, notamment certains dosages de marqueurs d'anémie, cardiaques, de fertilité, de grossesse, hormonaux, tumoraux, du métabolisme osseux et de l'inflammation, certaines recherches d'antigènes et d'anticorps de maladies infectieuses virales, certains examens d'anatomie et cytologie pathologiques.

- Pour toute prescription de prélèvement pour analyse chez un patient traité par QIZENDAY : il est impératif d'informer le laboratoire (par exemple en le précisant sur l'ordonnance) que la biotine interfère avec les méthodes de dosage par immunoessai.
- Devant tout résultat d'analyse biologique chez un patient traité par QIZENDAY et en particulier si ce résultat est anormal : il est impératif de contacter le laboratoire afin de vérifier si le traitement par fortes doses de biotine interfère ou non sur la méthode de dosage utilisée par ce laboratoire.
- En cas de test anormal avec suspicion d'interférence liée à la biotine, il convient de contrôler le dosage dans un laboratoire utilisant une autre méthode de dosage ou bien de refaire le test après arrêt du traitement pendant une semaine minimum.
- Attention, les tests suivants parfois demandés en situation d'urgence peuvent être perturbés par la biotine (valeurs faussement élevées ou faussement basses selon le test) : β HCG, CPK, CPK-MB, troponine, cortisolémie, TSH, sérologie HIV, D-dimères.

Il est important d'informer le patient et son accompagnant du risque d'interférence avec les analyses de laboratoire, et de lui recommander vivement de porter à tout moment la carte patient fournie dans la boîte de QIZENDAY. En situation d'urgence, cette carte doit être présentée à tous les professionnels de santé.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la biotine à la dose de 300 mg par jour chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal, notamment chez la lapine gestante, ont mis en évidence des malformations fœtales (voir rubrique 5.3).

QIZENDAY est par conséquent contre-indiqué pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Les hommes traités par QIZENDAY ayant une partenaire susceptible de procréer doivent utiliser une méthode de contraception.

Si une patiente traitée par QIZENDAY envisage une grossesse, ou en cas de grossesse le traitement doit être interrompu.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion dans le lait maternel de la biotine, et de ses métabolites, lorsqu'elle est administrée à la dose de 300 mg par jour.

Chez le rat, aucun effet sur le développement pré- et post-natal n'a été observé avec la biotine (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

QIZENDAY est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée sur les effets de la biotine sur la fertilité humaine.

Chez le rat, aucun effet sur l'accouplement et la fertilité n'a été observé avec la biotine (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'existe pas de données sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lors du traitement avec QIZENDAY.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de QIZENDAY a été évalué lors de deux études cliniques randomisées en double insu, contrôlées contre placebo, avec une extension en phase ouverte. L'une de ces études a évalué QIZENDAY chez des patients atteints de sclérose en plaques progressive avec paraparésie, et la seconde chez des patients atteints de sclérose en plaques (progressive ou récurrente rémittente) avec neuropathie optique chronique.

Au cours des deux études randomisées en double insu, contrôlées contre placebo (n = 168 pour QIZENDAY et n = 79 pour le placebo), 79,2% des patients du groupe QIZENDAY ont présenté au moins un événement indésirable comparé à 82,3% des patients du groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (>5% des patients) dans le groupe QIZENDAY, considérés comme liés ou non au traitement, ont été : nasopharyngite (7,7% sous QIZENDAY, 5,1% sous placebo), infection urinaire (8,3% sous QIZENDAY, 8,9% sous placebo), aggravation des signes et symptômes de la sclérose en plaques (8,3% sous QIZENDAY, 10,1% sous placebo) et poussée de sclérose en plaques (8,3% sous QIZENDAY, 6,3% sous placebo).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système organe	Effet indésirable	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie ^a	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutanéomuqueux ^b	Peu fréquent
	Bulles ^b	Peu fréquent
	Eczéma ^b	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myopathie ^c	Peu fréquent

^a Au cours de la phase ouverte des études, un patient (0,4%) souffrant d'un diabète insulino-dépendant a présenté des épisodes d'hypoglycémie environ 1 an après l'initiation de QIZENDAY.

^b Au cours du traitement par QIZENDAY dans la phase en double insu, un patient (0,6%) a présenté un rash cutanéomuqueux, un patient (0,6%) a présenté un érythème bulleux, et un patient (0,6%) a présenté un eczéma. Aucun patient du groupe placebo n'a présenté ces réactions.

^c Au cours de la phase ouverte des études, un patient (0,4%) a présenté une myopathie 5 mois après l'initiation de QIZENDAY. Les signes ont régressé à l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe D du PUT).

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté lors des études cliniques avec QIZENDAY.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vitamines, autres préparations vitaminiques non associées

Code ATC : A11HA05

Mécanisme d'action

La biotine est un co-enzyme de plusieurs carboxylases indispensable à la synthèse de l'énergie dans les mitochondries et c'est aussi un coenzyme pour la synthèse d'acides gras. Les carboxylases mitochondriales biotine-dépendantes comprennent : pyruvate carboxylase (PC), propionyl-CoA carboxylase (PCC), méthyl-

crotonyl CoA carboxylase (MCC). Les trois enzymes (PC, PCC, MCC) alimentent le cycle de Krebs, cycle enzymatique qui joue un rôle central dans la production d'énergie du neurone.

En outre, la biotine sert de co-facteur aux deux acétyl-CoA carboxylases (ACC) ACC1 et ACC2 qui catalysent la première étape clé de la synthèse des acides gras à longue chaîne nécessaires à la synthèse des lipides membranaires. L'activité de l'ACC a été détectée dans la myéline purifiée et l'immunoréactivité de l'ACC est élevée dans les oligodendrocytes, ce qui suggère que l'ACC joue un rôle dans la synthèse de myéline.

Effets pharmacodynamiques

Ces propriétés de la biotine permettraient de cibler deux composantes physiopathologiques de la sclérose en plaques progressive par (1) l'activation de la production d'énergie au niveau des neurones démyélinisés et (2) la stimulation de la réparation de la myéline par activation de l'acétyl-CoA carboxylase dans les oligodendrocytes.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude clinique randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo a évalué l'efficacité et la sécurité de QIZENDAY 100 mg, gélule chez 154 patients adultes atteints de sclérose en plaques progressive primaire et secondaire (sans poussée depuis au moins 1 an), avec paraparésie spastique. Les patients ont été randomisés (ratio 2:1) et ont reçu un placebo ou une dose quotidienne totale de 300 mg de QIZENDAY, administrée en trois prises de 100 mg. A la fin de la phase en double insu contrôlée contre placebo, les patients pouvaient débiter une phase d'extension de 12 mois durant laquelle ils recevaient tous une dose quotidienne totale de 300 mg de QIZENDAY.

Le tableau ci-dessous résume les résultats :

	Placebo (N=51)	QIZENDAY (N=103)	p
Proportion de patients ayant une amélioration après 9 mois de traitement ^a (Intervalle de confiance)	0.0% (0.00%,6.98%)	12.62% (6.89%,20.62%)	0.005
Score EDSS ^b moyen			
Score initial	6.20	5.98	
Variation après 9 mois	+0.06	-0.10	0.022
Variation après 12 mois	+0.13	-0.03	0.014
Impression Clinique Globale, moyenne à 12mois ^c			
Evaluée par le clinicien	4.62	4.05	<0.0001
Evaluée par le patient	4.76	4.27	0.009

^a Définie par une diminution du score EDSS (≥ 1 point si le score initial est entre 4,5 et 5,5 ou $\geq 0,5$ point si le score initial est entre 6,0 et 7,0) ou par une diminution du temps de marche sur 25 pieds (équivalent à 7,62m) (d'au moins 20%).

^b EDSS (Expanded Disability Status Scale)

^c Echelle de 1 à 7 évaluant l'amélioration ou l'aggravation par rapport au début du traitement où : 1) très fortement amélioré ; 2) fortement amélioré ; 3) légèrement amélioré ; 4) pas de changement ; 5) légèrement aggravé ; 6) fortement aggravé ; 7) très fortement aggravé.

Pour le groupe traité par QIZENDAY, la proportion de patients ayant une progression de leur sclérose en plaques à 9 mois et confirmée à 12 mois (définie par une augmentation de leur score EDSS d'au moins 1 point si le score initial est entre 4,5 et 5,5 ou d'au moins 0,5 point si le score initial est entre 6,0 et 7,0) est inférieure au groupe traité par placebo, (4,2% versus 13,6% ; $p=0,073$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec QIZENDAY dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, l'absorption et l'élimination sont rapides. La bisnorbiotine et le sulfoxyde de biotine sont les deux métabolites principaux de la biotine. La voie d'élimination principale de la biotine et de ses métabolites est urinaire.

Absorption

Après ingestion orale, la biotine est absorbée au niveau de l'intestin. La demi-vie d'absorption de la biotine chez l'Homme est de 40 minutes environ.

Après administration orale d'une gélule de QIZENDAY (100 mg), la biotine est rapidement absorbée. Le pic plasmatique moyen (situé autour de 500 ng/mL) est atteint en 1,5 heure environ à jeun et en 2 heures environ après un repas.

La prise concomitante de nourriture n'a pas d'effet significatif sur la biodisponibilité de QIZENDAY après administration orale d'une gélule à 100 mg.

A l'état d'équilibre, après administration orale de QIZENDAY 100 mg tid, le pic plasmatique moyen (situé autour de 630 ng/mL) est atteint en 1,5 heure environ après la prise d'une gélule.

Distribution et biotransformation

La fixation de la biotine s'effectue à travers les tissus via les transporteurs SMVT. Dans le sérum humain, la majeure partie de la biotine est sous forme libre. La biotine est principalement métabolisée dans le foie en un métabolite majeur : la bisnorbiotine (BNB) et un autre métabolite : le sulfoxyde de biotine.

La biotine traverse la barrière hémato-encéphalique.

La biotine est également transportée à travers la barrière placentaire et a été retrouvée dans le lait maternel humain.

Élimination

La voie d'élimination principale de la biotine et de ses métabolites est urinaire.

Après administration unique de QIZENDAY à la dose de 100 mg, le taux maximal d'excrétion est atteint en 3 heures.

La demi-vie d'élimination de la BNB après administration unique de QIZENDAY à la dose de 100 mg est d'environ 24 heures et est d'environ 27 heures à l'état d'équilibre à la dose de 100 mg tid.

Linéarité/non-linéarité

Il n'existe pas de relation linéaire entre la dose et l'aire sous la courbe des concentrations (AUC) ou le pic plasmatique moyen (C_{max}) pour les doses 100, 200, 300 et 600 mg. Après une augmentation de la dose de 100 mg à 200 mg (x2) de QIZENDAY, l'aire moyenne sous la courbe et le pic plasmatique moyen augmentent respectivement d'environ 1,3 et 1,9 fois, et après une augmentation de la dose de 300 mg à 600 mg (x2), l'aire moyenne sous la courbe et le pic plasmatique moyen augmentent respectivement d'environ 1,3 et 1,7 fois.

Populations spéciales

Insuffisants rénaux ou hépatiques

Les paramètres pharmacocinétiques de QIZENDAY n'ont pas été étudiés chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Carcinogénicité

Aucune donnée de carcinogénicité n'est disponible.

Toxicologie des fonctions de reproduction et de développement

Les données issues d'études conventionnelles de toxicologie des fonctions de reproduction ont identifié un risque tératogène potentiel de la biotine administrée par voie orale chez le lapin à la dose de 30 mg/kg/jour équivalente à deux fois la dose thérapeutique utilisée chez l'Homme (voir 4.6). Une fréquence augmentée de malformations et variations a été observée chez les lapines gestantes traitées à cette dose, alors que chez le rat, aucun effet tératogène ou toxique sur le développement embryo-fœtal n'a été observé jusqu'à la dose de 1000 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fertilité et sur le développement embryonnaire précoce et sur le développement pré- et post-natal n'a été observé chez le rat jusqu'à la dose de 1000 mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, croscarmellose de sodium, silice colloïdale anhydre.

Enveloppe de la gélule

Hypromellose (hydroxypropyl méthylcellulose) E464

Corps (blanc) : Dioxyde de titane E171

Tête (vert foncé) : Bleu brillant FCF - FD&C Blue #1 E133
Oxyde de fer, jaune E172
Dioxyde de titane E171

Encre d'impression : Shellac E940
Dioxyde de titane E171
Carmin d'indigo FD&C Blue #2 E132
Oxyde de fer, jaune E172
Solution d'ammoniaque concentrée E527
Propylène Glycol E1520

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon à vis sécurité enfant en polypropylène (PP) contenant 90 gélules

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

MEDDAY PHARMACEUTICALS SA

24-26 RUE DE LA PEPINIERE
75008 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 34009 589 007 4 7 / Boite de 90 gélules

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01 juin 2016

Date de dernier renouvellement : 29/05/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

14/03/2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.