

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**QIZENDAY 100 mg, gélule**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Biotine..... 100 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 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.

##### **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 jeûn 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 immunoessais**

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.

### **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).

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

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

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.

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.
- 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) :  $\beta$ 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 effectuer un test de grossesse (dosage des  $\beta$ -HCG plasmatiques) avant l'instauration du traitement et 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.

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, 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 de l'étude chez des patients atteints de sclérose en plaques progressive avec paraparésie, étude en double insu (N=103 patients dans le groupe QIZENDAY et N=51 patients dans le groupe placebo), 80,6% des patients du groupe QIZENDAY ont présenté au moins un évènement indésirable comparé à 84,3% des patients du groupe placebo. Les évènements indésirables (considérés comme liés ou non au traitement) les plus fréquemment rapportés (>5%) chez les patients du groupe QIZENDAY ont été : bronchite (5,8% sous QIZENDAY, 11,8% sous placebo), infections urinaires (9,7% sous QIZENDAY, 11,8% sous placebo), sclérose en plaques i.e. évolution des signes et des symptômes de la maladie sous-jacente (12,6% sous QIZENDAY, 15,7% sous placebo).

Dans l'analyse du groupe de patients atteints de sclérose en plaques progressive avec paraparésie, la fréquence des poussées était plus faible dans le groupe QIZENDAY (3,9%) que dans le groupe placebo (7,8%). A l'inverse, chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente rémittente la proportion de poussées était plus forte dans le groupe QIZENDAY (13,3%) que dans le groupe placebo (7,1%).

## Événements indésirables rapportés au cours de l'étude clinique MS-SPI

Classe de systèmes d'organes	QIZENDAY	Placebo
	(n=103 patients)	(n=51 patients)
	n* (%)	n* (%)
Infections and infestations	35 (34.0)	17 (33.3)
Affections hématologiques et du système lymphatique	2 (1.9)	1 (2.0)
Affections endocriniennes	5 (4.9)	0 (0.0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	6 (5.8)	3 (5.9)
Affections psychiatriques	10 (9.7)	5 (9.8)
Affections du système nerveux	29 (28.2)	20 (39.2)
Affections oculaires	2 (1.9)	1 (2.0)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1 (1.0)	1 (2.0)
Affections cardiaques	2 (1.9)	1 (2.0)
Affections vasculaires	4 (3.9)	1 (2.0)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	3 (2.9)	1 (2.0)
Affections gastro-intestinales	13 (12.6)	12 (23.5)
Affections hépatobiliaires	2 (1.9)	2 (3.9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5 (4.9)	2 (3.9)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	13 (12.6)	10 (19.6)
Affections du rein et des voies urinaires	1 (1.0)	2 (3.9)
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	0 (0.0)	1 (2.0)
Affections des organes de reproduction et du sein	1 (1.0)	0 (0.0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	9 (8.7)	7 (13.7)
Investigations	7 (6.8)	2 (3.9)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	7 (6.8)	6 (11.8)
Actes médicaux et chirurgicaux	3 (2.9)	1 (2.0)

\*n = nombre de patients ayant présenté l'évènement indésirable

La liste des effets indésirables (événements indésirables considérés comme liés au traitement) est basée sur les études cliniques et est présentée par système d'organes et par fréquence : 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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Bulles*	Peu fréquent
	Eczéma*	Peu fréquent
	Rash cutanéomuqueux*	Peu fréquent

\*Au cours des phases en double insu, contrôlées contre placebo, trois patients (1.0%) ont présenté l'une des réactions cutanées suivantes : bulles, eczéma, rash cutanéomuqueux. Aucun patient du groupe placebo n'a présenté ces réactions.

### **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 débuter 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 :

	<b>Placebo (N=51)</b>	<b>QIZENDAY (N=103)</b>	<b>p</b>
Proportion de patients ayant une amélioration après 9 mois de traitement <sup>a</sup>	0.0%	12.62%	0.005
<i>(Intervalle de confiance)</i>	<i>(0.00%,6.98%)</i>	<i>(6.89%,20.62%)</i>	
Score EDSS <sup>b</sup> 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

<sup>a</sup> Définie par une diminution du score EDSS ( $\geq 1$  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 m (d'au moins 20%).

<sup>b</sup> EDSS (Expanded Disability Status Scale)

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.

Après administration orale de QIZENDAY à la dose de 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.

### **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 deux métabolites majeurs : la bisnorbiotine (BNB) et le sulfoxyde de biotine.

La demi-vie d'absorption de la biotine chez l'Homme est de 40 minutes environ.

### **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, lors d'un repas, est de 7,1 heures.

### **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 et 300 mg. Après une augmentation de la dose de 100 mg à 200 mg (x2) de QIZENDAY, l'aire moyenne sous de la courbe et le pic plasmatique moyen augmentent respectivement d'environ 1,3 et 1,9 fois, alors qu'après une augmentation de la dose de 200 mg à 300 mg (x1,5), l'aire moyenne sous la courbe et le pic plasmatique moyen augmentent respectivement d'environ 1,4 et 1,6 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 embryofœtal n'a été observé jusqu'à la dose de 1000 mg/kg/jour. Aucun effet sur la fertilité et sur le développement embryonnaire précoce 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

30 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

96 BOULEVARD HAUSSMANN  
75008 PARIS

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

- 34009 589 007 4 7 / Boite de 90 gélules

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION**

Juin 2016

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter par le titulaire]

## **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.