

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

Réunion n° 493 du 13 janvier 2011

SOMMAIRE

I – PROCES VERBAL DE LA SEANCE DE LA COMMISSION 492 DU 16 DECEMBRE 2010	2
II PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES	2
Antiinfectieux	2
Cardio-Thrombose.....	6
Onco-Hematologie.....	6
Diabetologie, Endocrinologie, Urologie Et Gynecologie	7
Pneumologie, Orl Et Ophtalmologie	7
Prescription Medicale Facultative.....	7
III PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX	8
Dossiers présentés par le Président de la Commission d'AMM.....	8
Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique.	10
Dossiers étudiés par le groupe de travail médicaments génériques.	10
Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique des produits biologiques et des produits issus des biotechnologies.	10
Dossiers étudiés par le groupe de travail « médicaments de diagnostic ».....	10
Dossiers étudiés par les groupes de travail gaz médical	10
IV POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI	10
• "Introduction du président de la commission d'AMM et du directeur de l'évaluation des médicaments et produits biologiques et discussion sur les thèmes d'actualité »	10
• mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable :	10
- gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine.....	10
V PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:	11
VI PROCEDURE DECENTRALISEE	11
FEUILLE D'EMARGEMENT	13

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n° 493 du 13 janvier 2011

Abréviations utilisées dans le document :	
AMM : Autorisation de mise sur le marché*	P.Nat : Procédure Nationale
P.R.M : Procédure de reconnaissance mutuelle	P.C : Procédure Centralisée
P.D.C.: Procédure décentralisée	
DMI : Demande de modification de l'information scientifique de l'AMM	
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (à l'EMA)	EMA : European Medicines Agency

Après vérification du quorum, le Président de la Commission d'AMM ouvre la séance.

Monsieur Alain BAUMELOU est sorti de la salle en raison de conflits d'intérêts lors de la présentation du dossier JEVTANA 60 mg/1,5 ml solution à diluer et solvant pour perfusion

I – PROCES VERBAL DE LA SEANCE DE LA COMMISSION 492 DU 16 DECEMBRE 2010

Le procès verbal de la séance 492 de la commission d'AMM du 16 décembre 2010 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité des membres présents sans modification.

II PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS¹ EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES

Les dossiers suivants, ont été présentés à commission d'AMM et approuvés à l'unanimité des membres présents :

Antiinfectieux

REVISION DES LIBELLES D'AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ DES SPECIALITES A BASE D'OXACILLINE ET DE CLOXACILLINE (PENICILLINES M)

BRISTOPEN 1g, poudre et solution pour préparation injectable
BRISTOPEN 250 mg comprimé pelliculé
BRISTOPEN 500 mg gélule
BRISTOPEN ENFANTS ET NOURRISSONS 250 mg/5 ml, poudre pour sirop
oxacilline
Lab. BRISTOL MYERS SQUIBB Proc. : Nat dde : AUTRES

CLOXPEN 125 mg/5ml, poudre pour sirop
CLOXPEN 250 mg gélule
CLOXPEN 500 mg gélule
cloxacilline
Lab. BRISTOL MYERS SQUIBB Proc. : Nat dde : AUTRES

¹ Sauf exception, seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

ORBENINE 1g/5 ml poudre et solution pour solution injectable (IM)

ORBENINE 1g/5 ml poudre et solution pour solution injectable (IV)

cloxacilline

Lab. : ASTELLAS PHARMA Proc. : Nat dde : AUTRES

ORBENINE 500 mg/5 ml poudre et solution pour solution injectable (IM)

ORBENINE 500 mg/5 ml poudre et solution pour solution injectable (IV)

ORBENINE 250 mg/2.5 ml poudre et solution pour solution injectable (IV)

cloxacilline

Lab. : ASTELLAS PHARMA Proc. : Nat dde : AUTRES

ORBENINE 500 mg gélule

cloxacilline

Lab. : ASTELLAS PHARMA Proc. : Nat dde : AUTRES

ORBENINE 250 mg gélule

cloxacilline

Lab. : ASTELLAS PHARMA Proc. : Nat dde : AUTRES

CLOXACILLINE PANPHARMA 1g, poudre et solvant pour solution injectable (IM)

CLOXACILLINE PANPHARMA 1g, 250 mg, 500 mg, poudre pour solution injectable (IV)

Cloxacilline

OXACILLINE PANPHARMA 1g, 500 mg, poudre pour solution injectable (IM, IV)

oxacilline

Lab. PANPHARMA Proc. : Nat dde : AUTRES

Ce dossier de réévaluation des autorisations de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques composées d'oxacilline et de cloxacilline appartenant à la famille des pénicillines M est présenté par le Président du GTA comme l'aboutissement d'une longue expertise issue des évaluations menées par différents groupes de travail de l'Afssaps et des échanges avec les laboratoires pharmaceutiques concernés.

Ce travail de réévaluation a été sous-tendu par des retours d'expériences cliniques ainsi que par l'analyse des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, suggérant que les recommandations posologiques de ces AMM exposaient à des sous-dosages, avec des délais de guérison prolongés voire des échecs notamment pour des infections potentiellement graves, de même que par l'observation d'effets indésirables à type de convulsions survenant chez des patients insuffisants rénaux dus à une mauvaise adaptation posologique.

Pour mémoire, les pénicillines M étant des antibiotiques « temps-dépendants », le paramètre pharmacocinétique-pharmacologique prédictif de l'efficacité thérapeutique est le temps pendant lequel la concentration de la forme libre (non liée aux protéines) de l'antibiotique se situe au-dessus de la CMI de la bactérie responsable. Il s'exprime en pourcentage de la durée de l'intervalle entre les administrations (ou intervalle des doses) où les concentrations sanguines de la forme libre de l'antibiotique sont supérieures aux CMI des bactéries (%T > CMI). Deux bactéries sont préférentiellement ciblées lors d'un traitement par pénicilline M : le staphylocoque (essentiellement *Staphylococcus aureus*) et le streptocoque (notamment du groupe A). Il convient de tenir compte des CMI du staphylocoque, les CMI étant plus élevées avec cette bactérie, cette situation permettant d'analyser les données en fonction des situations les moins favorables.

La conclusion d'une première phase d'évaluation a conduit à orienter l'expertise notamment vers :

- des indications thérapeutiques des AMM de cloxacilline administrées par voie orale limitées au seul traitement des infections cutanées superficielles peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles relevant d'un traitement oral d'emblée, avec une révision des posologies;
- des indications des AMM actuelles de cloxacilline administrée par voie IM limitées chez l'adulte au seul traitement des infections cutanées superficielles peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles, avec une révision des posologies, et une suppression de l'utilisation de cloxacilline administrée par voie IM chez l'enfant;
- une révision des posologies actuellement prévues par les AMM de cloxacilline et d'oxacilline administrée par voie IV ;
- une difficulté à reconnaître aujourd'hui comme option thérapeutique valide l'oxacilline administrée par voie orale dans sa posologie actuellement recommandée.

Tenant compte des expertises effectuées préalablement à l'Afssaps, ont été ajoutés lors de cette dernière phase d'évaluation:

- le dossier argumentaire déposé par la firme Astellas (Orbénine) destiné à justifier le maintien des indications thérapeutiques de la cloxacilline par voies orale et injectable telles que mentionnées dans les AMM actuelles, traduisant la non-acceptation des libellés restreints proposés par l'Afssaps (*Per os*, IM),
- les demandes de modifications de l'information (DMI) concernant la sécurité d'emploi déposés par les laboratoires Astellas (Orbénine) et BMS (Bristopen),
- les nouveaux RCP/Notices/Etiquetages soumis par les firmes concernées,

Ces données ayant été versées par les industriels notamment en réponse aux courriers adressés par l'Afssaps et relatifs à cette réévaluation des AMM.

L'analyse de l'ensemble des éléments conduit aux conclusions suivantes qui peuvent être résumées ainsi :

➤ Cloxacilline

Voie orale

A l'issue de l'analyse des données versées, les résultats montrent que le %T > CMI ne dépasse pas environ 10%. Or l'objectif PK-PD ciblé est un %T > CMI au moins égal à 30%, valeur-seuil qui permet d'envisager le traitement d'infections peu sévères. Du fait de la variabilité pharmacocinétique observée, il est indispensable de considérer une marge de sécurité importante pour prévenir des échecs, en particulier dans des situations de traitement d'infections sévères, ce qui justifie un objectif de %T > CMI d'au moins 50%, et donc des concentrations et doses en conséquence lorsque cette sévérité d'infections est à envisager. A noter qu'en bactéricidie, il faut un temps d'exposition suffisant où la concentration sérique de l'antibiotique se situe 4 à 6 fois environ au-dessus de la CMI de la bactérie responsable.

Atteindre de meilleurs paramètres PK-PD ne peut pas être envisagé par une augmentation de dose supplémentaire, ce d'autant qu'il faut tenir compte du pourcentage d'absorption de la cloxacilline par la muqueuse gastrique (à noter que pour nombre de bêta-lactamines, les transporteurs permettant leur absorption digestive sont saturables), de la liaison aux protéines et de la sécurité d'emploi de fortes doses qui seraient administrées oralement. Une augmentation posologique de cette forme orale peut ne pas aboutir à une augmentation comparable des concentrations sériques.

Augmenter encore le nombre d'administrations quotidiennes n'est pas à recommander pour un traitement ambulatoire, il faut que la proposition du schéma posologique corresponde à des recommandations applicables en pratique clinique.

Aussi, vus les paramètres PK-PD atteints avec la dose recommandée administrable *per os*, seul le traitement d'infections peu sévères et/ou ne mettant pas en jeu le pronostic vital ou fonctionnel, peut être considéré.

D'où la proposition de maintien des AMM de cloxacilline administrée par voie orale chez l'adulte et chez l'enfant, uniquement dans le traitement des infections cutanées peu sévères dues aux staphylocoques et/ou aux streptocoques sensibles, relevant d'un traitement oral d'emblée, à la posologie de 50 mg/kg/jour en 3 prises journalières, sans dépasser 3 à 4 g/jour.

Voie injectable

* voie IM

A l'issue de l'analyse des données versées, les résultats montrent que le %T > CMI est quasi-nul, soit des paramètres PK-PD bien en-deçà des objectifs ciblés (%T > CMI d'au moins 50%). Il faudrait pouvoir envisager des doses plus élevées répondant aux objectifs de PK-PD pour prétendre traiter des infections sévères relevant de la voie injectable.

Chez l'adulte, autant une augmentation du volume d'injection que du nombre d'injections journalières n'est pas réalisable en pratique. Compte tenu de ces contraintes il est impossible de recommander une dose plus élevée qui serait nécessaire pour répondre aux objectifs de PK-PD (%T > CMI d'au moins 50%). Il faudrait même prévoir une augmentation de dose encore plus importante pour atteindre les objectifs requis de la voie IV dans l'hypothèse (telle que souhaitée par l'industriel) d'une revendication des mêmes indications que celles de la voie IV (tout en soulignant cependant que la biodisponibilité de la voie IV est de 100%). Cette voie d'administration IM est donc inadaptée aux traitements envisagés. En outre, le recours à des alternatives thérapeutiques de propriétés pharmacologiques meilleures ne présentant pas les contraintes de cette forme IM sont préférables [ex. amoxicilline-acide clavulanique aux nombreuses présentations pharmacologiques, orales dont les suspensions buvables et injectables ; céphalosporines orales (ex. céfadroxil) ; céphalosporine injectable (ceftriaxone)]. De plus, le risque de sous-dosage expose à un problème d'antibiorésistance favorisée par des doses sub-optimales.

Pour l'enfant, les performances pharmacocinétiques-pharmacodynamiques modestes de cette voie IM ne conviennent pas au traitement des infections actuellement mentionnées dans l'AMM et comprenant notamment des infections sévères. L'augmentation de dose est limitée par le volume d'injection acceptable pour l'enfant. Le nombre d'injections journalières ne peut pas être augmenté à plus de 3 / jour pour des raisons de pratique médicale et d'acceptabilité. Enfin, l'administration par voie IM chez l'enfant est remise en cause dans le contexte de l'optimisation de la stratégie de prise en charge pédiatrique.

D'où la proposition de retrait de la voie IM chez l'enfant et chez l'adulte.

* voie IV

La voie IV n'est pas remise en cause, mais une révision de l'information des libellés d'AMM est indispensable avec notamment pour les traitements curatifs une posologie chez l'adulte de 8 à 12 g/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières ; chez l'enfant de 100 à 200 mg/kg/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières, sans dépasser 12 g/jour.

➤ **Oxacilline**

Voie orale

Compte tenu des objectifs PK-PD, les doses proposées actuellement (35 à 50 mg/kg/jour) dans l'AMM des spécialités à base d'oxacilline administrées par voie orale, ne permettent pas d'obtenir des concentrations sériques suffisantes pour escompter une action pharmacodynamique acceptable. En effet, l'oxacilline administrée par voie orale a une très faible biodisponibilité (41%) en raison de la biotransformation hépatique de l'oxacilline, la liaison de l'oxacilline aux protéines est de l'ordre de 90-95% ce qui représente au maximum une fraction libre de 10% environ, les paramètres de pharmacocinétique-pharmacodynamie (%T > CMI) sont très au-dessous des valeurs optimales attendues : 10% pour les streptocoques et à peine 30% lorsque l'on considère les CMI du staphylocoque.

L'augmentation posologique ne peut pas être une réponse adéquate, la faible absorption de l'oxacilline ne permettant pas d'escompter une augmentation suffisante des concentrations sériques pour obtenir des paramètres pharmacocinétiques-pharmacodynamiques prédictifs d'une efficacité clinique optimale. Augmenter un nombre d'administrations quotidiennes au-delà d'une praticabilité réaliste pour le patient (plus de 3 prises quotidiennes) n'est pas à envisager pour un traitement ambulatoire. De plus aucun élément ne permet de justifier d'un autre schéma d'administration.

Par conséquent, compte tenu des propriétés de la molécule, des attendus pharmacologiques et de l'expérience clinique, les indications actuelles de l'AMM ne peuvent pas être maintenues.

Le laboratoire BMS n'ayant fourni aucun argumentaire, ni aucune proposition de révision du libellé des AMM, aucun élément nouveau ne remet en cause les objections initialement émises sur l'efficacité de l'oxacilline administrée par voie orale dans les indications actuelles de l'AMM. D'où le maintien de la proposition de retrait des AMM chez l'enfant et l'adulte des spécialités à base d'oxacilline administrées par voie orale.

Voie injectable

* voie IM

A l'issue de l'analyse des données versées dans le cadre de cette réévaluation des pénicillines M, le GTA a été conduit à approfondir l'analyse pharmacologique, ce qui l'a engagé à revoir à la hausse les doses qui seraient à recommander pour l'administration en IM. Les résultats montrent que le %T > CMI est quasi-nul pour la cloxacilline et les performances sont encore moindres pour l'oxacilline, soit des paramètres PK-PD bien en-deçà des objectifs ciblés (%T > CMI d'au moins 50%).

Chez l'adulte, vu les paramètres PK-PD très modestes et étant donné les contraintes liées à une voie d'administration parentérale, le schéma posologique ne peut être modifié, eu égard aux contraintes pouvant être raisonnablement imposées aux patients. Le recours à des alternatives thérapeutiques de propriétés pharmacologiques meilleures ne présentant pas les contraintes de cette forme IM sont préférables [ex. amoxicilline-acide clavulanique aux nombreuses présentations pharmacologiques, orales dont les suspensions buvables et injectables ; céphalosporines orales (ex. céfadroxil) ; céphalosporine injectable (ceftriaxone)] ; de plus, le risque de sous-dosage expose à un problème d'antibiorésistance favorisée par des doses sub-optimales.

Pour l'enfant, les performances pharmacocinétiques-pharmacodynamiques modestes de cette voie IM ne conviennent pas au traitement des infections actuellement mentionnées dans l'AMM et comprenant notamment des infections sévères. L'augmentation de dose est limitée par le volume d'injection acceptable pour l'enfant. Le nombre d'injections journalières ne peut pas être augmenté à plus de 3 / jour pour des raisons de pratique médicale et d'acceptabilité. Enfin, l'administration par voie IM chez l'enfant est remise en cause dans le contexte de l'optimisation de la stratégie de prise en charge pédiatrique.

D'où la proposition de retrait de la voie IM chez l'enfant et chez l'adulte.

* voie IV

La voie IV n'est pas remise en cause, mais une révision de l'information des libellés d'AMM est indispensable avec notamment pour les traitements curatifs une posologie chez l'adulte de 8 à 12 g/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières ; chez l'enfant de 100 à 200 mg/kg/jour, répartis en 4 à 6 administrations journalières, sans dépasser 12 g/jour.

Il convient en outre de souligner que l'analyse pharmacologique complémentaire menée par le GTAv a conduit ce dernier à recommander des doses à administrer pour la voie IM. Compte tenu des restrictions de volumes d'injection et du nombre d'administrations quotidiennes liées à la voie d'administration qui imposent de limiter les doses, la voie IM a été remise en cause chez l'adulte. Aussi, cette analyse conduit à une conclusion plus sévère que celle initialement effectuée par le GTA, puisqu'initialement seule la voie IM chez l'enfant avait été récusée.

Par ailleurs, aucune objection n'a été émise aux demandes d'abrogation d'AMM sollicitées par les laboratoires pharmaceutiques.

Après débat, et vérification de l'absence de conflit d'intérêt concernant le laboratoire BMS, le président procède au vote :

Concernant l'oxacilline par voie orale

BRISTOPEN 250 mg comprimé pelliculé, 500 mg gélule

BRISTOPEN ENFANTS ET NOURRISSONS 250 mg/5 ml, poudre pour sirop

- Etes-vous pour ou contre le maintien sur le marché de ces spécialités?

Les membres de la commission d'AMM sont contre le maintien sur le marché de ces spécialités à l'unanimité des membres présents.

Concernant l'oxacilline par voie injectable

BRISTOPEN 1g, poudre et solution pour préparation injectable

OXACILLINE PANPHARMA 500 mg et 1g, poudre pour solution injectable (IM, IV)

- Etes-vous pour ou contre la suppression de la voie IM telle que proposée par le GTA ?

Les membres de la commission d'AMM sont pour la suppression sur le marché de la voie IM à l'unanimité des membres présents.

- Etes-vous pour ou contre les modifications de RCP/notice/étiquetage relatives à la voie IV telles que proposées par le GTA?

Les membres de la commission d'AMM sont pour les modifications d'information relatives aux spécialités à base d'oxacilline administrées par voie IV à l'unanimité des membres présents.

Concernant la cloxacilline par voie orale

ORBENINE 500 mg, gélule

Etes-vous pour ou contre les modifications de RCP/notice/étiquetage telles que proposées par le GTA?

Les membres de la commission d'AMM sont pour les modifications d'information relative à cette spécialité à l'unanimité des membres présents.

Concernant la cloxacilline par voie injectable

CLOXACILLINE PANPHARMA 1g, poudre et solvant pour solution injectable (IM)

ORBENINE 1g/5 ml, poudre et solution pour solution injectable (IM)

Etes-vous pour ou contre le maintien sur le marché de ces spécialités?

Les membres de la commission d'AMM sont pour la suppression sur le marché de ces spécialités administrées par voie IM à l'unanimité des membres présents.

ORBENINE 1g/5 ml, poudre et solution pour solution injectable (IV)

CLOXACILLINE PANPHARMA 250 mg, 500 mg et 1g, poudre pour solution injectable (IV)

Etes-vous pour ou contre les modifications de RCP/notice/étiquetage telles que proposées par le GTA?

Les membres de la commission d'AMM sont pour les modifications d'information relatives aux spécialités à base de cloxacilline administrées par voie IV à l'unanimité des membres présents.

Les membres de la commission d'AMM n'ont émis aucune objection sur les demandes d'abrogation suivantes :

CLOXPEN 125 mg/5ml, poudre pour sirop

CLOXPEN 250 mg gélule

CLOXPEN 500 mg gélule

cloxacilline

Lab. BRISTOL MYERS SQUIBB

ORBENINE 500 mg/5 ml poudre et solution pour solution injectable (IM)

ORBENINE 500 mg/5 ml poudre et solution pour solution injectable (IV)

ORBENINE 250 mg/2.5 ml poudre et solution pour solution injectable (IV)

cloxacilline

Lab. : ASTELLAS PHARMA

ORBENINE 250 mg gélule

cloxacilline

Lab. : ASTELLAS PHARMA

ORELOX 100 mg comprimé pelliculé

ORELOX ENFANTS ET NOURRISSONS 40 mg/5 ml, poudre pour suspension buvable

Lab. SANOFI AVENTIS FRANCE Proc. : Nat dde : AUTRES

Suivant l'analyse menée par le GTIA, la commission d'AMM est favorable à la réévaluation du rapport bénéfice-sécurité d'emploi des spécialités à base de cefpodoxime proxetil dans l'indication « pneumonies » chez l'adulte et chez l'enfant.

CEFTRIAXONE ACTAVIS 250 mg, poudre pour solution injectable

CEFTRIAXONE ACTAVIS 500 mg, poudre pour solution injectable

Lab. ACTAVIS Proc. : Nat dde : AMM

FLUVERMAL, comprimé

Lab. : Mc NEIL SAS Proc. : Nat dde : AUTRES

Cardio-Thrombose

KRENOSIN 6 mg/2 ml, solution injectable

Lab. SANOFI AVENTIS Proc. : Nat dde : DMI

Onco-Hématologie

DOCETAXEL ACTAVIS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (Anciennement DOCETAXEL SIGILLATA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion)

DOCETAXEL EG 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (Anciennement AXETILE 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion)

VIXENOTANE 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (Anciennement DOXETILE 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion)
LAB. ACTAVIS GROUP PTC Ehf. (Islande)/ EG LABO/ SIGILLATA Proc. : Nat dde : AMM

Diabetologie, Endocrinologie, Urologie Et Gynecologie

BASDENE 25 mg, comprimé

Lab. BOUCHARA RECORDATI Proc. : Nat dde : DMI

Monsieur GIROUD regrette que cette spécialité ne soit pas listée, aussi souhaite t-il que les conditions de prescription et de délivrance soient revues.

LUTERAN 2 mg, 5 mg, 10 mg, comprimé

Lab. SANOFI-AVENTIS Proc. : Nat dde : DMI

Pneumologie, ORL et Ophtalmologie

TRENTADIL 300 mg, comprimé enrobé

Laboratoires U.C.B. Proc. : Nat dde : DMI :

Prescription Medicale Facultative

DOLIPRANE 1000mg, gélule

Lab. Sanofi Aventis Proc. : Nat dde : AMM

DOLIPRO 1000mg, gélule

Lab. Sanofi Aventis Proc. : Nat dde : AMM

ARPHOS, solution buvable

Lab. : Solvay Pharma Proc. : Nat dde : DMI

DOLIPRANE 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

Lab. Sanofi Aventis Proc. : Nat dde : DMI

YSE GLUTAMIQUE, comprimé pelliculé

Lab. MONIN CHANTEAUD Proc. : Nat dde : DMI

CLIPTOL, gel

Lab. Pierre Fabre Médicament Proc. : Nat dde : AUTRES

Citrate de betaine CITRON UPSA 2g SANS SUCRE, comprimé effervescent édulcoré à la saccharine sodique

Lab. Bristol Myers Squibb Proc. : Nat dde : DMI

ALCOOL MODIFIE COOPER, solution pour application cutanée

Lab. COOPER Proc. : Nat dde : DMI

IBUPROFENE CRISTERS 200mg, comprimé pelliculé

Lab. Cristers Proc. : Nat dde : DMI

LACTUFLOR 67 POUR CENT (10 g/15 ml), solution buvable en sachet

Lab.:MIP PHARMA GMBH Proc. : Nat dde : DMI

LOPERAMIDE CRISTERS 2mg, gélule

Lab. Cristers Proc. : Nat dde : DMI

Vitamine C 1000mg Oberlin, comprimé effervescent

Lab. Ursa Proc. : Nat dde : AUTRES

ALGINATE DE SODIUM/BICARBONATE DE SODIUM BIOGARAN 250 mg/133,5 mg pour 5 ml, suspension buvable en flacon

Lab. BIOGARAN Proc. : Nat dde : DMI Avis : AF

M. GIROUD rappelle que malgré la faible dose d'alcool contenue dans ce médicament, l'effet antabuse existe. Ce problème est identique pour les produits homéopathiques. Par ailleurs, il souhaiterait que les modifications d'AMM soient apparentes dans le Vidal ainsi que la précision de la date de révision du texte.

III PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS² EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX

Les dossiers suivants, ont été présentés à la commission d'AMM et approuvés à l'unanimité des membres présents.

ANASTROZOLE SYNTHON 1mg, comprimé pelliculé
Lab.: Sandoz Proc. : Nat dde : AUTRES

ANASTROZOLE RANBAXY 1mg, comprimé pelliculé
Lab. Ranbaxy Proc. : Nat dde : AUTRES

ASPIRINE PROTECT 300 mg, comprimé gastro-résistant Lab. : BAYER PHARMA

CLARAGINE 300 mg, comprimé

CLARAGINE 300 mg, comprimé effervescent Lab. BAYER SANTE FAMILIALE

ASPIRINE UPSA 325 mg, gélule

CARDIOSOLUPSAN 100 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose

UPSARINE 325 mg, comprimé effervescent Lab. : BRISTOL MYERS SQUIBB

KARDEGIC 75 mg, 160 mg, 300 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose Lab.: SANOFI SYNTHELABO France

Proc. : Nat dde : DMI

JEVTANA 60 mg/1,5 ml solution à diluer et solvant pour perfusion

LAB. Sanofi-aventis Proc. : Nat dde : ATU

Monsieur Alain BAUMELOU est sorti de la salle en raison de conflits d'intérêts lors de la présentation de ce dossier.

Les membres de la Commission émettent un avis favorable à l'ATU de cohorte à l'unanimité des membres présents moins une voix contre.

Dossiers présentés par le président de la commission :

ZOMIG 2,5 mg, comprimé pelliculé
ZOMIG ORO 2,5 mg, comprimé orodispersible
ZOMIGSPRAY 5 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale
Lab. ASTRAZENECA Proc. : Nat dde : DMI

PREPULSID ENFANTS ET NOURRISSONS 1 mg/ 1 ml, suspension buvable en flacon

Lab. Janssen-Cilag Proc. : Nat dde : renouvel. AMM Avis : AD

Historique

La première AMM de PREPULSID date de 1988. En 2002, en raison d'un allongement de QT et de troubles du rythme ventriculaire graves parfois fatals lors de l'utilisation de cette spécialité, le rapport bénéfice risque des spécialités contenant du cisapride avait été réévalué au niveau européen par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'Agence Européenne du Médicament.

En ce qui concerne la pédiatrie, le CSP avait conclu à l'époque au maintien d'un bénéfice/risque favorable uniquement dans le cadre d'une utilisation de dernière ligne, sur la base essentiellement de son intérêt pharmacodynamique (prokinétique), et sous réserve que les patients traités par cisapride le soient dans le cadre d'études cliniques ciblées ou d'un registre de patients.

Il a également demandé au laboratoire de soumettre des études cliniques pour documenter le bénéfice clinique dans l'indication restrictive formulée à l'issue de cette réévaluation. En pédiatrie, ont été demandées, notamment une étude randomisée, contrôlée contre placebo chez le nouveau-né avec un critère de jugement principal basé sur l'alimentation uniquement entérale ainsi qu'une étude randomisée chez l'enfant jusqu'à 36 mois présentant un reflux gastro-oesophagien avec une évaluation symptomatique du reflux comme critère principal de jugement.

C'est dans ces conditions que la distribution de PREPULSID a été maintenue en France après 2002. En 2004, Janssen-Cilag a informé de l'arrêt de commercialisation des formes adultes (suspensions buvable et comprimé) puis quelques mois plus tard a demandé l'abrogation de leurs AMM. Cependant, afin de répondre au besoin médical en pédiatrie, la spécialité PREPULSID suspension buvable Enfants et Nourrissons 1mg/1ml a été maintenue sur le marché en France dans des conditions très restrictives conformément à l'avis du CSP et à la décision de la Commission Européenne du 30/05/2002.

Depuis 2002, l'indication de PREPULSID ENFANTS ET NOURRISSONS 1 mg/1 ml suspension buvable a été ainsi limitée chez l'enfant au traitement du reflux gastro-oesophagien pathologique prouvé, après échec des autres traitements, chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de moins de 36 mois.

² Seuls les avis favorables, susceptibles de fonder une décision d'autorisation de mise sur le marché, sont retranscrits.

Cette spécialité a par ailleurs été soumise à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pédiatrie et à une surveillance particulière pendant le traitement. Un ECG et un bilan électrolytique doivent être effectués chez tous les patients traités par cisapride avant et pendant le traitement.

Un programme de suivi de la sécurité d'emploi de PREPULSID (PASSREG) a été mis en place en octobre 2002. Ce programme a été par la suite arrêté et remplacé en 2005, après l'arrêt de commercialisation des formes adultes, par un nouveau programme plus adapté et répondant aux besoins de quelques patients. Tous les patients traités par cisapride devaient être inclus dans ce programme de surveillance.

Contexte de la demande

Le Portugal, agissant en tant que Etat Membre de Référence pour la procédure de reconnaissance mutuelle de PREPULSID ENFANTS ET NOURRISSONS 1 mg/1 ml, suspension buvable a émis un avis défavorable à la demande de renouvellement de l'AMM de cette spécialité, motivé par le fait que le laboratoire n'avait pas mis en place les études d'efficacité ciblées demandées par le CSP lors de l'arbitrage de 2002.

De plus, les laboratoires Janssen Cilag ont également précisé que la production du produit avait été arrêtée et que les stocks seraient épuisés fin 2011.

Jusqu'à ce jour, seules la France et la Belgique disposent encore du PREPULSID ENFANTS ET NOURRISSONS 1 mg/1 ml, suspension buvable sur leur territoire.

A noter que la Belgique a également décidé de donner un avis défavorable à la demande de renouvellement.

Analyse de la demande

Au regard de l'avis défavorable rendu par l'Etat Membre de Référence à la demande de renouvellement de cette spécialité, le Groupe Francophone d'Hépatologie Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques a été consulté par l'Afssaps pour un état des lieux actualisé sur la prise en charge des enfants concernés et les éventuelles situations persistantes de besoin en cisapride.

Cette société savante n'a pas émis d'objections au retrait du Prepulsid et a signalé que cette spécialité n'était plus utilisée que par quelques services hospitaliers en France.

De plus, la firme n'a jamais pu réaliser les études cliniques réclamées par le CSP en 2002 en raison des difficultés liées au faible niveau d'inclusion de patients.

Le cisapride est un prokinétique, pharmacologiquement actif sur la motricité digestive. Cependant, au-delà de son activité, connue et validée pharmacologiquement, le bénéfice clinique dans l'indication restrictive en pédiatrie n'a pu être documenté.

Sur la base de ces éléments ainsi que des données de pharmacovigilance disponibles, il est proposé de suivre l'avis de l'Etat membre de Référence et de donner un avis défavorable à la demande de renouvellement de cette AMM.

Une lettre sera diffusée aux prescripteurs concernés afin de leur permettre d'adapter en conséquence les modalités de prise en charge des patients concernés.

AVIS DE LA COMMISSION D'AMM N° 493 DU 13 JANVIER 2011 : AVIS DEFAVORABLE à la demande de renouvellement d'AMM de la spécialité PREPULSID ENFANTS ET NOURRISSONS 1 MG/ML, suspension buvable en flacon, en raison :

- de l'absence de données cliniques robustes documentant le bénéfice du cisapride dans l'indication restrictive telle qu'établie à l'issue de la réévaluation du bénéfice/risque par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques de l'Agence européenne en 2002, du fait de la non mise en œuvre d'essais cliniques tels que demandés par le CSP suite à cette réévaluation,
- des risques cardiovasculaires liés au cisapride,
- de l'existence d'autres stratégies de prise en charge des patients.

La Commission prend par ailleurs acte de la communication proposée, permettant aux prescripteurs d'adapter en conséquence les modalités de prise en charge des patients concernés.

Dossiers présentés par le président du groupe de travail**Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique.****Dossiers étudiés par le groupe de travail médicaments génériques.****Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique des produits biologiques et des produits issus des biotechnologies.****Dossiers étudiés par le groupe de travail « médicaments de diagnostic » et radiopharmaceutiques****Dossiers étudiés par les groupes de travail gaz médical****IV POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI****● Introduction du président de la commission d'AMM et du directeur de l'évaluation des médicaments et produits biologiques et discussion sur les thèmes d'actualité****● mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable :
- gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine**

Une présentation de la mise au point sur le bon usage des aminosides déclinée selon trois formats, format « médecins de ville », format « version courte » et format « version longue » a permis d'expliquer la genèse de ce travail.

Compte tenu de demandes de modifications de l'information (DMI) d'AMM des spécialités à base de gentamicine et de nétilmicine, le GTA a considéré que ces DMI posaient des questions majeures en revoyant de façon incomplète l'information à véhiculer et soulevant par là-même l'intérêt d'une recommandation actualisée sur le bon usage de l'ensemble des antibiotiques de la famille des aminosides. Alors que des remontées d'informations issues de membres du GTA rapportaient des mésusages, ces mésusages étant également rapportés dans la littérature au travers d'enquêtes, le GTA s'est orienté vers l'élaboration d'une mise au point. L'objectif de cette mise au point a été d'apporter des éléments clés de la prescription et de la surveillance du traitement, et de corriger notamment les tendances suivantes :

- la prescription en dehors des indications pour lesquelles les aminosides sont recommandés,
- la prescription de petites doses réparties sur la journée au lieu d'une dose unique journalière pour la quasi-totalité des situations et ce, sur des durées de traitement adéquates ;
- une disparité des modalités de surveillance du traitement alors que le monitoring des concentrations plasmatiques (pic et résiduelle) n'est pas systématique mais réservé à certaines situations.

La présentation de cette mise au point au groupe de médecins généralistes de l'Afssaps a permis de prendre en compte leurs attentes. Cette mise au point a été élaborée à l'Afssaps et est reconnue par les sociétés savantes suivantes : SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) et GPIP (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique), les logos de ces deux sociétés étant d'ailleurs mentionnées sur les documents à côté de celui de l'Afssaps.

Les membres de la commission d'AMM ont trouvé cette mise au point intéressante et se sont interrogés sur la diffusion de ce document, qu'ils espèrent large et pouvant atteindre les cibles souhaitées. De façon générale, les membres de la Commission d'AMM regrettent que par manque de moyens alloués à la diffusion des RBP/Mise au point, leur diffusion soit très limitée, n'atteignant pas l'ensemble des cibles concernées, ne pouvant donc ainsi atteindre l'impact attendu sur le bon usage des médicaments.

Ils ont suggéré sa diffusion via des sociétés savantes ce d'autant que l'Afssaps s'est montrée ouverte au partenariat, et entre autre ont été citées les sociétés d'anesthésie-réanimation et de médecine d'urgences. Les OMEDITs pourraient également être un bon relais de l'information.

Par ailleurs, le GTA a prévu dans une seconde phase de travail, de revoir le libellé d'information des AMM concernées compte tenu de la mise au point maintenant finalisée..

Les dossiers ont été approuvés à l'unanimité des membres présents sans modification.

V PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:

Demandes d'AMM ou de modifications d'AMM étudiées par la commission et concernant des médicaments en procédure de reconnaissance mutuelle.

AGRASTAT 50 microgrammes/ml, solution pour perfusion
 AGRASTAT 250 microgrammes/ml, solution à diluer pour perfusion Lab. Iroko Cardio Ltd
 RIAMET 20 mg/120 mg, comprimé Lab. NOVARTIS
 Soluprick SQ Phleum pratense 10 HEP solution pour prick test cutané. Lab. ALK-ABELLO
 XYZALL 5 mg, comprimé pelliculé
 XYZALL 0,5 mg/ml, solution buvable
 LEVRIX 5 mg, comprimé pelliculé Lab. UCB PHARMA S.A.
 XYZALL 5mg/ml, solution buvable en gouttes (RO)
 XYZALL 0,5 mg/ml, solution buvable (RO) Lab. UCB PHARMA S.A.
 CIRCLET 15 microgrammes/120 microgrammes/24 heures, système de diffusion vaginal Lab. SCHERING-PLOUGH
 KAMIAPEN 15 mg, 30 mg, 45 mg, comprimé orodispersible Lab. PFIZER
 RISEDRONATE ADAMED PHARMA 35 mg, comprimé pelliculé Lab. ZAKLAD FARMACEUTYCZNY ADAMED PHARMA

Ces dossiers ont été approuvés à l'unanimité des membres présents sans modification.

VI PROCEDURE DECENTRALISEE

Demandes d'AMM ou de modifications d'AMM étudiées par la commission et concernant des médicaments en procédure décentralisée.

BCG medac Lab. MEDAC
 FLUDARABINE TEVA 25mg/ml, solution à diluer pour injection ou perfusion
 Oxaliplatine Mylan Lab. MYLAN
 BISOPROLOL MYLAN 1,25 mg, comprimé pelliculé
 BISOPROLOL MYLAN 2.5 mg, 3.75 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, comprimé pelliculé sécable Lab. MYLAN
 BISOPROLOL QUALIMED 1,25 mg, comprimé pelliculé
 BISOPROLOL QUALIMED 2.5 mg, 3.75 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, comprimé pelliculé sécable Lab. QUALIMED
 Exemestane Qualimed 25 mg, comprimé pelliculé Lab. Qualimed
 Exemestane Chanelle Medical 25 mg, comprimé pelliculé Lab. CHANELLE MEDICAL
 NATXIN 25 mg, comprimé pelliculé Lab. CHANELLE MEDICAL
 Exémestane Mylan 25 mg, comprimé pelliculé Lab. MYLAN
 Mycophénolate Mofétil Arrow 250 mg gélule Lab.Arrow
 PRAVASTATINE TEVA SANTE 10mg, 20mg, 40mg, comprimé
 PRAVASTATINE TEVA CLASSICS 10mg, 20mg, 40mg, comprimé Lab. TEVA SANTE
 ROCURONIUM TEVA 10 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion Lab. TEVA
 Montefranc 5 mg, comprimés à croquer
 Monlucare 5 mg, comprimés à croquer Lab.M.R.Pharma GmbH
 Sanokast 5 mg, comprimés à croquer Lab. SANofi Aventis
 Montefranc 10 mg, comprimés pelliculés
 Monlucare 10 mg, comprimés pelliculés Lab. M.R.Pharma GmbH
 Sanokast 10 mg, comprimés pelliculés Lab. Sanofi Aventis

RABEPRAZOLE SANDOZ 20 mg, comprimé gastro-résistant Lab. SANDOZ
 RABEPRAZOLE SANDOZ 10 mg, comprimé gastro-résistant Lab. SANDOZ
 TOPOTECAN MYLAN 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Lab. MYLAN
 TRIVASC 20 mg/5 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
 TRIVASC 40 mg/5 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
 TRIVASC 40 mg/10 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
 TRIVASC 40 mg/5 mg/25 mg, comprimé pelliculé
 TRIVASC 40 mg/10 mg/25 mg, comprimé pelliculé Lab. Daiichi-Sankyo

TRIAXELER 20 mg/5 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
 TRIAXELER 40 mg/5 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
 TRIAXELER 40 mg/10 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
 TRIAXELER 40 mg/5 mg/25 mg, comprimé pelliculé
 TRIAXELER 40 mg/10 mg/25 mg, comprimé pelliculé Lab.Menarini
 ROPIVACAINE IWA 2 mg/ml, IWA 2 mg/ml, IWA 7,5 mg/ml, IWA 10 mg/ml, solution injectable en ampoule
 Lab. IWA CONSULTING

JEXT 150 microgrammes, 300 microgrammes solution injectable en stylo pré-rempli Lab. ALK-ABELLO A/S
VENLAFAXINE SUN 37,5 mg, SUN 75 mg, SUN 150 mg, comprimé à libération prolongée Lab. SUN Pharmaceuticals Industries Europe
VALSARTAN RATIOPHARM 320 mg, comprimé pelliculé Lab. Ratiopharm
Docetaxel Hikma 20 mg/0,5ml 80 mg/2ml solution à diluer et solvant pour perfusion Lab. HIKMA
PEDIACEL, suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire adsorbés, poliomyélitique inactivé, vaccin Haemophilus influenzae type b conjugué
Lab. Sanofi Pasteur MSD

Ces dossiers ont été approuvés à l'unanimité des membres présents sans modification.

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion N° 493 du 13 janvier 2011

FEUILLE D'EMARGEMENT

PRESIDENT : **M. Daniel VITTECOQ**

VICE-PRESIDENTS : **M. Jean-François BERGMANN**
Mme Véronique ANDRIEU

MEMBRES

Titulaires

M. Didier ARMENGAUD
M. Jérôme BARRE
M. Jacques BELEGAUD
M. Marc-André BIGARD
M. Michel BIOUR
Mme Marie-Claude BONGRAND
M. Robert COHEN
M. Michel DETILLEUX
M. Bertrand DIQUET
M. Jean DOUCET
Mme Isabelle FOURASTE
Mme Anne GAYOT
M. François LIARD
M. Michel LIEVRE
M. Daniel MARZIN
M. Charles MASSON
M. Jean OUSTRIN
M. Jean-Louis PRUGNAUD
M. Olivier REVEILLAUD
M. Christian RICHE
M. Jean-Michel WARNET

Suppléants

M. Thomas BARDIN
M. Alain BAUMELOU
Mme Mireille BECCHIO
M. Jean BERNADOU
M. Jean Dominique DE KORWIN
Mme Marie-Hélène DENNINGER
Mme Joëlle FAUCHER-GRASSIN
M. Rémy GAUZIT
M. Jean-Michel GUERIN
M. Philippe MAINCENT
M. Jean-Jacques MONSUEZ
M. Marc PALLARDY
M. François PEIN
M. Bernard ROUVEIX
M. Jean-Noël TALBOT
M. Claude THERY
M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

Titulaires

GIROUD Jean-Paul

Suppléants

TILLEMENT Jean-Paul
GUILLEMAIN Joël

DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT

LECHAT Philippe

LE REPRESENTANT DU DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE :

GERNIGON Gaëlle

PRESIDENTS DE COMMISSION

Le Président de la Commission nationale de la Pharmacovigilance : J CARON

HAS

IZARD valérie

INVITES

Leem

JOUAN-FLAHAUT Chrystel

CARPENTIER Anne