

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

Réunion n° 494 du 27 janvier 2011

SOMMAIRE

I) PROCES VERBAL DE LA SEANCE DE LA COMMISSION 493 DU 13 JANVIER 2011	2
II) PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES.....	2
Rhumatologie / Antalgie.....	3
Pneumologie, Orl Et Ophtalmologie	3
Prescription Medicale Facultative.....	3
III) PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX.....	3
Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique.	4
Dossiers étudiés par le groupe de travail médicaments génériques.	4
Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique des produits biologiques et des produits issus des biotechnologies.....	4
Dossiers étudiés par le groupe de travail homéopathie.	4
IV) POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI	4
Buflomedil.....	4
Vaccin rabique	6
Nizoral.....	7
Primalan / Quitadrill	8
V) REMISE AU FORMAT ET MISE A JOUR DES ANNEXES DE L'AMM (PROJET REPRISE DE L'EXISTANT).....	13
VI) RESUME DU DERNIER COMITE D'EVALUATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN (CHMP) DE L'AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT (EMA).....	14
VII)PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:	15
VIII) ROCEDURE DECENTRALISEE	15
FEUILLE D'EMARGEMENT	16



COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion n° 494 du 27 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	RQ : Renouvellement Quinquennal
DMI : Demande de modification de l'information scientifique de l'AMM	
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (à l'EMEA)	EMEA : European Medicines Agency

Après vérification du quorum, le Président de la Commission d'AMM ouvre la séance à 8 H 50.

Monsieur VITTECOQ, informe les membres que les discussions seront sténotypées et présente la personne en charge de cette mission.

Monsieur Jean-Roger CLAUDE est sorti de la salle à 10 H 00, il n'a donc notamment pas participé à l'examen des dossiers **PRIMALAN/QUITADRILL** et **FONZYLANE/BUFLAMEDIL/LOFTYL** pour lesquels il avait un conflit d'intérêt important.

Par ailleurs, Messieurs Jacques BELEGAUD, Daniel MARZIN, Jean OUSTRIN, Jean-Roger CLAUDE, Jean GARDETTE sont sortis de la salle, lors de la présentation du dossier **PRIMALAN/QUITADRILL** pour lequel ils avaient un conflit d'intérêt important.

Monsieur VITTECOQ rappelle que la mission d'enquête parlementaire va débuter. Il suggère aux membres de ne pas se laisser désabuser par la crise que nous traversons, de garder confiance. L'émotion est forte parmi les membres. Le président rappelle que celle-ci est partagée également au sein des personnels de l'Agence qui de surcroît doivent faire face à une surcharge de travail.

I) PROCES VERBAL DE LA SEANCE DE LA COMMISSION 493 DU 13 JANVIER 2011

Le procès verbal de la séance 493 de la commission d'AMM du 13 janvier 2011 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité des membres présents.

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 :

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

Rhumatologie / Antalgie

- COLCHIMAX, comprimé pelliculé
- COLCHICINE OPOCALCIUM 1 mg, comprimé

Lab. : GALENIQUE VERNIN Proc. : Nat Dde : DMI

Pneumologie, Orl Et Ophtalmologie

- FEXOFENADINE MYLAN 120 mg, 180 mg, comprimé pelliculé

Lab. : MYLAN Proc. : RM Dde : DMI

Prescription Médicale Facultative

- MILAXULOSE 1,75 g/2,15 g/1,07 g pour 5 g, 3,50 g/4,29 g/2,14 g pour 10 g, pâte orale en sachet-dose

Lab. : SALSARULO PHARMA Proc. : Nat Dde : DMI

- ERCEFURYL 200mg, gélule

Lab. : Sanofi Aventis Proc. : Nat Dde : DMI

- TRIMEBUTINE REF 100mg, comprimé

Lab. : Biogaran Proc. : Nat Dde : DMI

- CORSODYL, solution pour bain de bouche (Lab. : GSK)
- MOVICOL, poudre pour solution buvable en sachet
- MOVICOL Enfants, poudre pour solution buvable en sachet dose

Lab. : NORGINE Proc. : Nat Dde : DMI

- MEGAMAG 45mg, gélule

Lab. : MAYOLY SPINDLER Proc. : Nat Dde : DMI

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.

- PRAZINIL 50 mg, comprimé pelliculé

LAB. : PIERRE FABRE Proc. : Nat Dde : DMI

- SOLIAN 50 mg, comprimé
- SOLIAN 100 mg, 200 mg comprimé sécable
- SOLIAN 400 mg, comprimé pelliculé sécable
- SOLIAN 100 mg/ml, solution buvable
- SOLIAN 200 mg/4 ml, solution injectable

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

La demande de modification de l'ensemble du RCP suite aux conclusions du PSUR WorkSharing 2010 a été présentée aux membres de la commission d'AMM qui ont approuvé à l'unanimité ces modifications.

Dossiers présentés par le président de la commission :**Groupe d'évaluation interne**

- ORAP 4 mg, 1 mg, comprimé

Lab. : Janssen-Cilag Proc. : Nat Dde : DMI

- PROSTIGMINE 0,5 MG/ML, solution injectable

Lab. : MEDA Proc. : Nat Dde : DMI

- VIDORA 25 mg, comprimé

Lab. : FERLUX Proc. : Nat Dde : DMI

- SEROPRAM 20 mg, comprimé pelliculé sécable

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

- SEROPRAM 40 mg/ml, solution buvable
- SEROPRAM 20 mg/0,5 ml, 40 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion
- CITALOPRAM BIOGARAN 20 mg, comprimé pelliculé sécable

Lab. : LÜNDBECK Proc. : Nat Dde : DMI

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 homéopathie.

IV) POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI

BUFLOMEDIL

- FONZYLANE 150 mg, comprimé pelliculé
- FONZYLANE 50 mg/5 ml, solution injectable
- FONZYLANE 400 mg/120 ml, solution injectable pour perfusion en poche
- FONZYLANE 400 mg, lyophilisat pour perfusion (Lab. : CEPHALON)
- BUFLOMEDIL ARROW 150 mg, comprimé (Lab. : ARROW)
- BUFLOMEDIL BIOGARAN 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : BIOGARAN)
- BUFLOMEDIL EG 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : EG Generics)
- BUFLOMEDIL G GAM 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : G GAM)
- BUFLOMEDIL MERCK 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : MERCK Génériques)
- BUFLOMEDIL QUALIMED 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : QUALIMED)
- BUFLOMEDIL RPG 150 mg, comprimé (Lab. : RPG)
- BUFLOMEDIL SANDOZ 150 mg, comprimé (Lab. : SANDOZ)
- BUFLOMEDIL TEVA 150 mg, comprimé
- BUFLOMEDIL TEVA 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : TEVA Classics)
- BUFLOMEDIL ZYDUS 150 mg, comprimé (Lab. : ZYDUS)
- BUFLOMEDIL EG 150 mg, comprimé (Lab. : EG Generics)
- BUFLOMEDIL L.LAFON 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : LAFON)
- BUFLOMEDIL PAN MEDICA 150 mg, comprimé (Lab. : PAN MEDICA)
- BUFLOMEDIL RATIOPHARM 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : RATIOPHARM)
- BUFLOMEDIL RPG 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : RPG)
- BUFLOMEDIL SUBSTITPHARM 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : SUBSTITPHARM)
- BUFLOMEDIL WINTHROP 150 mg, comprimé (Lab. : WINTHROP)
- LOFTYL 150 mg, comprimé pelliculé
- LOFTYL 50mg/5ml, solution injectable (Lab. : ABBOTT)

AJOUTER à cette liste les spécialités suivantes :

- BUFLOMEDIL L. LAFON 50mg/5ml, solution injectable (Lab. : L. LAFON)
- BUFLOMEDIL RATIOPHARM 0,4g/40ml, solution injectable (Lab. : RATIOPHARM)

REEMPLACER :

- BUFLOMEDIL MERCK 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : MERCK Génériques)

PAR :

BUFLOMEDIL MYLAN 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : MYLAN)

REEMPLACER :

- BUFLOMEDIL PAN MEDICA 150 mg, comprimé (Lab. : PAN MEDICA)

PAR :

- BUFLOMEDIL CRISTER 150 mg, comprimé (Lab. : CRISTER)

REMPLETER :

• BUFLOMEDIL SUBSTITPHARM 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : SUBSTITPHARM)

PAR :

• BUFLOMEDIL ACTAVIS 150 mg, comprimé pelliculé (Lab. : ACTAVIS)

Le Président de la Commission d'AMM a vérifié et confirmé aux membres de la commission qu'aucun membre présent n'avait de conflit d'intérêt important de nature à faire obstacle à la participation aux débats.

Dans un premier temps, ont été présentées les conclusions de l'évaluation des données relatives au bénéfice de cette molécule (Conclusions du groupe Cardiologie Thrombose du 10 décembre 2010). En préambule, un rappel de l'historique de l'évaluation des spécialités à base de buflomédil a été présenté. Pour rappel, la 1^{ère} AMM date de 1974 et a été validée en 1988.

Pour rappel également, le buflomédil est un vasodilatateur périphérique dont l'activité thérapeutique repose sur des propriétés vasodilatatrices artériolaires et microcirculatoires principalement liées à un effet adrénolytique alpha1 et alpha2 et une action directe sur les structures myocytaires microcirculatoires.

Le Groupe Cardio-Thrombose du 2 décembre 2010 a examiné l'ensemble des données du dossier et a statué sur la balance bénéfice/risques du buflomédil. A cet effet, les données d'efficacité, de suivi de pharmacovigilance et de toxicovigilance ainsi que les données d'utilisation (Etude THALES) ont été prises en compte.

Les données *d'efficacité* reposent en particulier sur les résultats des études dont les études cliniques LIMB et LIMB Treadmill. L'analyse de ces données démontre un bénéfice du buflomédil sur les symptômes de l'artériopathie chronique oblitérante des membres inférieurs (AOMI) de type II. Néanmoins, l'efficacité a été considérée comme faible par les experts : amélioration de la distance de marche de 50 à 200 mètres environ selon les différentes études, faible qualité méthodologique des études. De plus, il existe des alternatives thérapeutiques (notamment cilostazol, naftidrofuryl, pentoxifylline, etc.). Leurs bénéfices dans la claudication intermittente sont également modestes, mais ils présentent un meilleur profil de tolérance.

Le groupe de Travail a émis un avis défavorable au maintien de l'Autorisation de Mise sur le Marché des spécialités à base de buflomédil (voies orales et injectable), compte tenu des données limitées en termes de bénéfices et des risques associés à leur utilisation (voir ci-après).

Dans un second temps, ont été présentées les conclusions des risques liés au buflomédil : les principales conclusions des enquêtes successives de Pharmacovigilance (1997, 2005 puis 2010), les conclusions de l'enquête de Toxicovigilance ainsi que les données d'utilisation (Etude Thales). En résumé, les enquêtes de pharmacovigilance successives ont révélé des cas importants de mésusage, l'enquête de toxicovigilance a montré de nombreux cas d'intoxications accidentelles et mortelles. Par ailleurs, des tentatives de suicide avec la forme 300 mg malgré l'arrêt de cette forme persistent.

L'impact des mesures prises par la pharmacovigilance en 2006 a été également présenté. Il apparaît que malgré la communication effectuée auprès des prescripteurs, le renforcement de l'information scientifique au sein du RCP et les Notices, les événements indésirables restent identiques pendant les deux périodes étudiées. En effet, les enquêtes de pharmacovigilance et de toxicovigilance de 2007-2009, ainsi que l'enquête THALES d'évaluation de l'impact des mesures prises ont révélé la persistance d'un mésusage (non respect de l'indication et des contre-indications), le non respect de la dose, la surveillance insuffisante de la fonction rénale, alors que la marge thérapeutique du produit est étroite.

Pour conclure, il est ajouté que les résultats de la dernière enquête des CRPV et du CAP (centre antipoison de Lyon) ainsi que les résultats de l'étude THALES destinée n'ont pas montré d'amélioration du profil de sécurité du buflomédil malgré la diminution du taux de notification. En particulier, la mortalité par intoxication médicamenteuse (notamment les intoxications volontaires) est similaire pour l'année 2008 à celle observée lors de la précédente enquête.

A l'issue de la présentation les membres de la commission d'AMM reconnaissent les éléments suivants :

- Il n'y a pas d'élément clinique nouveau depuis le dernier passage en commission d'AMM. L'activité de buflomédil est réelle mais modeste. L'élément nouveau réside surtout dans l'arrivée sur le marché d'un autre médicament ayant un profil de risque moins problématique
- Le mésusage reste élevé ce qui n'est pas acceptable au regard du risque
- Les modifications de l'AMM proposées lors du dernier passage en commission d'AMM (suppression du dosage le plus à risque, amélioration des conseils de prudence en cas d'insuffisance rénale) n'ont pas modifié le nombre de cas graves rapportés. Aussi les tentatives de minimisation du risque portées au maximum de ce qui peut être fait sur le territoire national n'ayant pas abouti à infléchir le nombre de cas graves, ceci amène à se poser la question du retrait du marché de buflomédil.

Au vu des données de sécurité d'emploi et d'efficacité, le Président de la commission d'AMM a procédé au vote sur les deux questions suivantes :

1 - Etes-vous POUR ou CONTRE le maintien sur le marché du BUFLOMEDIL ? : Résultat : CONTRE à l'unanimité

Concernant la classe et compte-tenu du bénéfice/risque de cette molécule, Ils recommandent qu'une réflexion soit également menée par la HAS sur la classe entière des vasodilatateurs.

2 - Etes-vous POUR ou CONTRE une urgence nécessitant la prise immédiate d'une décision de suspension d'AMM avant les résultats du débat européen ?

POUR : 18 CONTRE : 1 ABSENTION : 4

En l'état actuel des données et le rapport bénéfice/risque qui reste défavorable malgré toutes les mesures qui ont été prises, les membres de la commission d'AMM ont voté à l'unanimité contre le maintien sur le marché du BUFLOMEDIL.

VACCIN RABIQUE

- VRVg, poudre et solvant pour suspension injectable en seringue préremplie
Vaccin rabique pour usage humain préparé sur cultures cellulaires (inactivé)

Lab. : Sanofi Pasteur Proc. : Nat dde : AMM

Après avoir vérifié l'absence de conflit d'intérêt majeur, le dossier est présenté.

Les laboratoires Sanofi Pasteur ont déposé une demande d'AMM nationale pour un vaccin rabique inactivé VRVg (VRVg nom provisoire, Verorabvax dénomination validée) dans le cadre d'une procédure d'extension de gamme par rapport au Vaccin Rabique Pasteur actuellement disponible. Le caractère d'originalité de ce vaccin est basé sur une modification du procédé de fabrication : formulation sans sérum albumine humaine, absence d'antibiotiques, dépourvu de matières premières animales ou humaines, réduction de la teneur en ADN résiduel.

La rage est une maladie mortelle en l'absence de traitement. La durée d'incubation est variable, en moyenne 1 à 3 mois mais peut se prolonger et atteindre une année.

Bien que les décès dus à la rage touchent principalement l'Asie et l'Afrique, la rage reste très répandue sur la planète : environ 40000 décès par an dans le monde. A l'échelle mondiale le vecteur animal est principalement le chien. En France, persistance de la rage est essentiellement liée à la chauve souris et aux animaux importés illégalement d'Afrique.

Un protocole de vaccination [en pré- et post exposition (pouvant également impliquer l'administration d'immunoglobulines)], très standardisé a été recommandé par l'OMS.

L'objectif des laboratoires Sanofi Pasteur est de mettre progressivement ce vaccin VRVg à disposition en remplacement des vaccins rabiques Sanofi Pasteur existants (marché français et international).

Cependant, compte tenu que la rage représente un problème de santé publique important en Asie (prévalence importante, mortalité), les laboratoires Sanofi Pasteur ont signalé que ce vaccin sera initialement commercialisé en Asie (Chine), puis progressivement l'enregistrement de VRVg sera étendu à l'ensemble des marchés européens et internationaux.

Au plan des aspects qualité et sécurité virale, les membres de la Commission d'AMM sont informés que le dossier a été examiné par les groupes de travail biologie-biotechnologie vaccins n°376 du 18 septembre 2009 et de sécurité virale n°128 du 24 mars 2010 qui ont émis un avis favorable sur le nouveau procédé de fabrication.

De plus, il leur est précisé que le procédé de fabrication a changé : le laboratoire a éliminé les produits d'origine animale et humaine ainsi que les antibiotiques.

Elle ajoute que le procédé de fabrication a été validé sur 5 lots consécutifs notamment au regard des étapes critiques et de l'inactivation virale.

Elle conclut en rappelant que les deux groupes de travail des médicaments biologiques et biotechnologiques vaccins et sécurité virale ont donné un avis favorable pour l'octroi l'AMM.

La partie non clinique est présentée, les études de toxicité et les résultats ont été estimés satisfaisants par le

groupe préclinique qui en conséquence a émis un avis favorable.

Il est ensuite précisé que sur le plan réglementaire la firme a réalisé l'ensemble des études de toxicité systémiques et les résultats des études montrent une meilleure tolérance chez l'animal de la nouvelle formulation par rapport à l'ancienne.

Enfin au plan clinique, la demande du laboratoire a été analysée par le groupe de travail anti-infectieux n°256 le 06 décembre 2010. Le GTA a validé la démonstration de non infériorité entre les 2 vaccins au regard des résultats en termes de pourcentages de sujets ayant un taux d'anticorps neutralisants considéré comme protecteur (i.e. >0.5 UI/ml selon la technique de référence de séroneutralisation RFFIT 14 jours après l'ensemble du schéma de primovaccination). De plus le GTA a souligné que la tolérance locale de ce nouveau vaccin est améliorée.

Un avis favorable a donc été émis par le GTA sur la base des données d'immunogénicité et de tolérance après primo-vaccination.

La firme s'est engagée en réponse à la demande du GTA à fournir les données à plus long terme en post-rappel dans le cadre d'engagement post-AMM par le laboratoire (rapport final prévu en juillet 2011). Cependant, il faut noter que la comparabilité des titres en anticorps neutralisants au stade de primovaccination rassure sur la réponse en post-rappel.

Un membre de la Commission d'AMM souligne que le problème d'interchangeabilité entre les 2 vaccins est important. A ce titre il est souligné que le protocole prévoit de tester cette interchangeabilité (primovaccination par le vaccin rabique Pasteur et rappel par le Verorabvax) ces données seront fournies dans le cadre du rapport final de l'étude en juillet 2011.

A l'issue de la présentation, le dossier a été largement débattu et le Président procède à la délibération sur la question suivante : **Etes-vous POUR ou CONTRE l'octroi de l'AMM VERORABVAX ?**

Résultat du vote : Pour : 24 Abstention : 2

L'octroi de l'AMM a été approuvé par les membres présents.

Néanmoins, avant qu'il soit commercialisé en France les membres de la commission d'AMM souhaitent qu'il revienne en commission d'AMM pour être informés des données post-commercialisation en Chine.

Nizoral

- NIZORAL 200 mg, comprimé

Lab. : JANSSEN-CILAG

Proc. : Nat

Dde : DMI

L'historique de la spécialité NIZORAL 200 mg, comprimé (kétoconazole) enregistrée en procédure nationale par le laboratoire JANSSEN-CILAG est présenté. Il est rappelé en introduction que le kétoconazole a représenté une avancée thérapeutique importante lors de l'octroi de son AMM (1982) en tant que premier antifongique par voie orale pour un usage systémique.

Cependant, compte tenu des données accumulées, du profil de risque de cet antifongique et des alternatives disponibles à ce jour, il est jugé nécessaire d'avoir un débat en Commission d'AMM sur le bénéfice/risque du NIZORAL en tant qu'antifongique.

En effet, lors de l'interrogation de la base nationale de pharmacovigilance et lors de l'analyse de la littérature sur la comparaison du profil de risque d'hépatotoxicité rapporté sur le kétoconazole par rapport aux autres « azolés », il ressort que le kétoconazole présente une hépatotoxicité de fréquence plus importante et de nature plus sévère par rapport aux autres substances « azolées ». Il est aussi le seul antifongique associé à la survenue d'atteinte hépatique chronique ou de cirrhose. Il est à noter qu'entre 1985 et 2010, la base nationale de pharmacovigilance a rapporté avec le kétoconazole administré par voie orale, 129 cas suspects d'atteinte hépatique, parmi lesquels ont été dénombrés, 64 hépatites dont le type d'atteinte n'est pas précisé, 4 hépatites toxiques, 3 hépatites cytolytiques, 7 hépatites cholestatiques, 5 insuffisances hépatiques et 3 décès sont rapportés.

Aucun cas d'hépatotoxicité n'est rapporté lors d'une utilisation topique du kétoconazole. Ces données sont plus préoccupantes aux plans qualitatif et quantitatif pour le kétoconazole que pour les autres « azolés », comme également illustré par la publication de Garcia-Rodriguez (*A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. Br J Clin Pharmacol 1999;48:847-52*).

Au regard de ce différentiel de risque hépatotoxique et des options thérapeutiques disponibles, le kétoconazole ne présente pas un caractère indispensable (gain additionnel) pour le traitement d'infections fongiques qu'elles soient systémiques/viscérales, sous-cutanées ou superficielles.

- En effet, en ce qui concerne les infections systémiques/viscérales et sous-cutanées:

A ce jour, aucune recommandation qu'elle soit européenne (ECIL-3, 2009) ou américaine (IDSA) ne considère le kétoconazole comme une option thérapeutique appropriée au regard de son profil de risque et de l'existence d'alternatives thérapeutiques. Tel est le cas des aspergilloses et des infections à pathogène rare.

Par ailleurs, en ce qui concerne les candidoses invasives, le laboratoire avait lui-même proposé une restriction d'indication excluant le kétoconazole dans cette indication.

- En ce qui concerne les infections fongiques superficielles traitées en dermatologie:

Le profil de risque du kétoconazole n'apparaît pas compatible avec son utilisation dans ce type d'infections.

Si ces infections (telles que les infections à *pityriasis versicolor* ou folliculites à *Malassezia* sp) peuvent être associées à un inconfort pour le patient, le risque hépatotoxique du kétoconazole excède largement la morbi-mortalité de ces infections qui sont généralement traitées localement. En cas d'impossibilité de recours à un traitement local ou d'échec de ce type de traitement, la situation de besoin est couverte par l'itraconazole qui présente un risque d'hépatotoxicité moindre que le kétoconazole.

L'ensemble des membres de la Commission d'AMM ont considéré que quel que soit le type d'indication antifongique, il n'existe pas de situation pour laquelle le différentiel de risque hépatotoxique du kétoconazole puisse être considéré comme compensé par un bénéfice additionnel au regard des options thérapeutiques existantes.

Cependant, les Membres de la Commission d'AMM ont souligné

- l'existence d'une utilisation du kétoconazole dans le syndrome de Cushing (utilisation actuellement hors AMM)
- et
- l'éventuel impact d'une décision nationale sur le Nizoral sur les exportations dans les pays de faible ressource où le kétoconazole pourrait représenter le seul « azolé » accessible pour traiter des infections fongiques.

A l'issue du débat, le président de la commission procède au vote sur la question suivante :

Etes-vous POUR ou CONTRE le maintien du NIZORAL sur le marché ?

Résultat du vote : Contre : 22 Abstention : 2

Les membres de la commission ont ainsi voté **CONTRE le maintien du NIZORAL sur le marché en tant que traitement antifongique.**

Toutefois le président insiste sur le fait qu'un état des lieux de l'usage hors AMM dans le syndrome de Cushing doit être réalisé dans les plus brefs délais afin que le rapport bénéfice risque du maintien du kétoconazole dans cette indication soit ré-évaluée de façon spécifique.

PRIMALAN / QUITADRILL

- PRIMALAN 5 mg, 10 mg, comprimé sécable
- PRIMALAN, sirop
- QUITADRILL 5mg, comprimé sécable

Lab. : Pierre Fabre Médicament Proc. : Nat Dde : DMI

Avant d'ouvrir le débat Messieurs Jacques BELEGAUD, Daniel MARZIN, Jean OUSTRIN, Jean-Roger CLAUDE et Jean GARDETTE sont sortis de la salle en raison de conflits d'intérêts importants.

Introduction

Le dossier porte sur des propositions de modification de l'information du RCP (sections 4.3 « contre-indication », 4.4 « mises en garde spéciales », 4.5 « interactions », 4.8 « effets indésirables », 4.9 « surdosage ») et des rubriques correspondantes de la notice des spécialités à base de méquitazine, au vu de l'ensemble des éléments récents de sécurité d'emploi de la méquitazine et de ses énantiomères concernant l'allongement du QT.

La méquitazine est un antihistaminique H1 phénothiazinique indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques du type rhinite allergique (saisonnière ou perannuelle), conjonctivite et urticaire.

Ces spécialités ne sont pas listées mais remboursées.

En décembre 2009, l'Afssaps avait sollicité le laboratoire Pierre Fabre pour le dépôt d'un dossier de variation visant à ajouter "syndrome extrapyramidal" en section 4.8 des RCP de PRIMALAN® et QUITADRILL®, suite à un cas marquant rapporté par le CRPV de la Pitié Salpêtrière lors du Comité Technique de Pharmacovigilance du 13 octobre 2009. Tout en exprimant son accord, la firme a souhaité que - préalablement au dépôt d'un dossier de variation - soit reposée la question de la problématique cardiaque concernant la méquitazine. Par la suite, l'ensemble des variations ainsi envisagées seraient ainsi regroupées au sein d'un même dossier.

En février 2010, le laboratoire a donc déposé des éléments relatifs à la méquitazine et à ses énantiomères sur le risque d'allongement du QT.

Il convient de rappeler qu'en 2007, à l'occasion du dépôt du protocole V0114 CP 302 2A dans le cadre du développement de la l-méquitazine en phase III, la firme avait sollicité une expertise externe à propos d'un cas de torsade de pointes - publié en 1997 - chez une patiente de 21 ans présentant un syndrome du QT long congénital lors d'un traitement par spiramycine et méquitazine (1). Il a été considéré que le cas n'était pas suffisant pour entraîner une modification de l'information. En effet, un syndrome du QT long congénital était présent et la responsabilité de la spiramycine dans l'augmentation du QT - déjà décrite à l'époque dans la littérature - était plutôt envisagée, même si un rôle favorisant de la méquitazine ne pouvait être écarté.

Toutefois, l'effet indésirable éventuel ainsi rapporté a fait l'objet d'une recherche préclinique et clinique à l'aide de travaux réalisés par le laboratoire lors du développement de la l-méquitazine.

DONNEES ELECTROPHYSIOLOGIQUES

- **Etude d'électrophysiologie cellulaire sur l'effet de différents antihistaminiques H1 sur le muscle papillaire de cobaye (technique de la microélectrode)**, (Ki et al. Effects of histamine H1 receptor antagonists on action potentials in Guinea-pig isolated Papillary muscles. Arch Int Pharm Th, 1996, 331: 59-73)

Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet de la forme racémique de la méquitazine sur le potentiel d'action monophasique pour des concentrations testées de 10 µM. Il est à signaler qu'à cette époque, les canaux potassiques hERG (human Ether-à-go-go Related Gene) transfectés étaient en voie de découverte.

- **Etude des effets électrophysiologiques de la d,l-méquitazine, l-méquitazine et d-méquitazine, sur fibre de Purkinje de lapin** (étude de type ISH 7B) : «Effects of L0013 (d,l-mequitazine) and its enantiomers V0114 (l-mequitazine) and V0162 (d-mequitazine) on action potential parameters in isolated rabbit purkinje fibres - 2009»

- **Etude des effets électrophysiologiques de la méquitazine et de ses deux énantiomères sur cœur isolé perfusé de cobaye** : «Effects of L0013 (d,l-mequitazine) and its enantiomers V0114 (l-mequitazine) and V0162 (d-mequitazine) in Guinea pig isolated Langendorff perfused heart - 2009»

Ces 2 études des effets électrophysiologiques cardiaques in vitro de la méquitazine ont montré que le produit et ses énantiomères ont un effet potentiel sur la repolarisation ventriculaire. Un profil pro-arythmique a ainsi été identifié pour les trois substances.

D'après l'étude sur fibres de Purkinje de lapin, le potentiel de prolongation de l'intervalle QT par la méquitazine (17%) et son risque potentiellement arythmogène constaté dès 1 µM semble portée principalement par la l-méquitazine qui prolonge puissamment la durée du potentiel d'action (23%), bien que la d-méquitazine ne soit pas exempte de cet effet (plus modeste, 6%). Avec la d,l-méquitazine, est constatée une activité automatique qui se déclenche à fréquence de stimulation basse de la préparation (0,2 Hz) et à concentration élevée (3 µM).

L'étude sur cœur isolé perfusé selon Langendorff apparaît peu pertinente concernant le QT en raison d'une absence de pilotage de la fréquence cardiaque. En effet, le modèle est alors peu sensible pour y mesurer la prolongation de l'intervalle QT car il est adapté à la contractilité cardiaque (une stimulation cardiaque fixe permettant d'obtenir une fréquence cardiaque asservie et un flux coronaire constant aurait été nécessaire). Le modèle dès lors ne distingue pas le d- du l- énantiomère et la prolongation modeste du QTc est comparable pour la molécule mère et les énantiomères

DONNEES DES ESSAIS CLINIQUES

- Protocole V0114 CP 302 2A, étude pivot "Efficacy and safety of the antihistamine V0114CP 2.5mg in the treatment of perennial allergic rhinitis. Randomised, double-blind, three arm parallel group study including placebo and active control arm (levocetirizine 5 mg)"

Le rapporteur nommé par l'unité Essais cliniques de l'Afssaps à l'occasion du dépôt, en septembre 2007, du protocole V0114 CP 302 2A dans le cadre du développement de la l-méquitazine en phase III par les laboratoires Pierre Fabre Médicament, est invité par la commission d'AMM en tant qu'expert et rapporteur de la demande de modification de l'information, et expose sa perception de l'allongement du QT avec la méquitazine en reprenant les différents points du dossier. Il avait été initialement saisi de ce dossier à la suite de l'avis d'un expert allergologue, qui avait des doutes quand à l'innocuité cardiaque du produit.

En effet, le laboratoire stipulait que la l-méquitazine était 5 fois moins puissante que l'astémizole pour bloquer le courant potassique (IC_{50} : 139 nM). La méquitazine était quant à elle, 10 fois moins puissante que l'astémizole. Or, d'après la bibliographie (2,3), à 35°C, l'astémizole bloque les canaux hERG, porteurs du courant I_{kr} , à 1,3 nM. En gardant la proportionnalité, l' IC_{50} de blocage des canaux hERG par la l-méquitazine serait alors comprise entre 6,5 et 13 nM (versus pour le sertindole une IC_{50} de 10 nM, et pour le cisapride de 20 nM). De plus, la concentration plasmatique maximale de la l-méquitazine est de 5 ng/ml (~13 nM) après administration unique de 10 mg, et de 26 ng/ml (~50 nM) après administration multiple chez les métaboliseurs rapides du CYP450 2D6.

En novembre 2007, avant que l'Afssaps n'émette un avis, la firme a informé l'agence de sa décision de retirer son dossier de demande d'autorisation d'essai clinique. Par la suite, l'Afssaps a précisé par courrier à la firme les points qui l'auraient conduit à prononcer un refus d'autorisation pour cet essai en reprenant l'avis du rapporteur.

Le rapporteur avait en effet émis un avis défavorable en raison de la dangerosité potentielle du produit. Il avait demandé de ne pas poursuivre le développement clinique avant de disposer des résultats complets d'une étude de type ICH E14, essai clinique spécifiquement dédié à l'évaluation de l'effet pharmacologique de la l-méquitazine sur la repolarisation cardiaque chez l'homme mesurée par l'allongement de l'intervalle QT/QTc et devant porter sur un multiple des doses usuelles de l-méquitazine à administrer ; comporter un témoin positif susceptible d'augmenter l'intervalle QT moyen d'au moins 5 ms, porter sur un nombre de sujets volontaires adéquat et comprendre un nombre de sujets volontaires femmes suffisant.

- Etude V0114CP106, "Thorough QT-QTc study to assess the possible effects on the QT/QTc interval of oral repeated dose of V0114 10 mg in healthy volunteers": étude de type ICHE14 menée avec la l-méquitazine

Il s'agit d'une étude contrôlée incluant 128 volontaires sains recevant la dose de 10 mg/jour de l-méquitazine ou du placebo en association avec la paroxétine, afin d'inhiber le CYP450 2D6, enzyme important de la métabolisation de la méquitazine, et avec la moxifloxacine comme témoin.

Les résultats de cette étude, réalisée en 2008, ont mis en évidence un risque potentiel de troubles du rythme cardiaque avec la l-méquitazine. L'effet de la l-méquitazine sur la prolongation de l'intervalle QT est en effet nettement démontré par cette étude : chez les sujets recevant 10 mg de l-méquitazine une fois par jour, une augmentation moyenne du QTc supérieure à 10 ms par rapport aux valeurs de base a été continuellement observée de J11 à J20 ; cette augmentation étant supérieure à 20 ms de J21 à J43, avec une augmentation maximale de 29,6 ms à J26.

Depuis cette étude, la firme a cessé le développement de la l-méquitazine.

- Etude complémentaire V0114CP107, « Pharmacokinetic study of repeated oral administration of V00114 2.5 mg and 10 mg in Cytochrome P450 2D6 poor metabolizer subjects » : étude de pharmacocinétique en dose répétées (2.5mg et 10mg) chez des patients métaboliseurs lents CYP450 2D6

Cette étude pharmacocinétique incluant 10 volontaires sains sur 24 jours d'administration parallèle de 2.5 mg ou 10 mg de l-méquitazine, a confirmé le profil cinétique obtenu lors de l'inhibition du CYP450 2D6 par la paroxétine.

A la suite de ces études, la firme a indiqué en avril 2010, que d'après l'étude ICHE14 demandée, le produit serait tachycardisant pour l'énantiomère l- et aurait un retentissement sur le QT, notamment dans certaines conditions de métabolisation peu intensives. Souhaitant ajouter au niveau du RCP de Primalan® un libellé relatif à

l'allongement de l'intervalle QT, elle a donc demandé l'avis de l'Afssaps sur l'étude QT/QTc V0114.

DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

En dehors de la publication de 1997, aucune observation décrivant une torsade de pointe ou un allongement du QT, n'a été retrouvée dans la base nationale de pharmacovigilance ou dans la base internationale de pharmacovigilance du laboratoire depuis la commercialisation des spécialités Primalan® et Quitadrill®.

La base Eudravigilance recense un cas de torsades de pointes et un cas d'allongement du QT rapportés au Japon.

Une femme de 77 ans ayant une maladie du sinus, porteuse d'un pace-maker depuis 10 ans, ayant des antécédents d'arythmie, hypertension, a présenté des torsades de pointes (apparues sur un ECG de contrôle) lors de son hospitalisation pour perte de connaissance, alors qu'elle était traitée depuis 3 j par téli-thromycine et méquitazine pour une bronchite aiguë et depuis environ 10 ans par disopyramide pour fibrillation auriculaire paroxysmique.

Dans ce cas, une interaction médicamenteuse est suspectée entre le disopyramide, anti-arythmique de classe IA (substrat du CYP3A4) et la téli-thromycine (inhibiteur du CYP3A4) entraînant une augmentation des concentrations en disopyramide connu pour augmenter l'intervalle QT et entraîner des torsades de pointes. De plus, il s'agit d'une patiente à haut risque de torsades de pointes en raison également de la pathologie sous-jacente, une maladie du sinus, de son âge avancé, et d'anomalies de fonctionnement du pace-maker anciennement implanté. Le rôle de la méquitazine ne peut être exclu à cause de son pouvoir bloquant des canaux potassiques, supérieur à celui du disopyramide.

L'allongement du QT a été détecté lors d'un bilan chez une femme de 45 ans traitée depuis plus d'un mois par cétirizine pour une urticaire, et ayant débuté, environ 6 mois avant le bilan, un traitement par terbinafine pour Piedra blanche et méquitazine pour une urticaire. L'allongement du QT n'était pas résolu à l'arrêt de ces médicaments co-suspects (0.466-0.476 s lors d'un ECG de contrôle). L'évolution n'est pas connue. Dans ce cas, il n'y a pas de valeur basale, ni d'information sur la fréquence cardiaque et le délai de survenue de l'effet est inconnu.

DONNEES D'EXPOSITION ET D'UTILISATION

Actuellement, les spécialités à base de méquitazine sous forme sirop ou comprimé, bénéficient d'une AMM dans 5 pays européens (France, Allemagne, Roumanie et Portugal). Il est commercialisé en France, en Roumanie (sous forme de comprimé 5 mg et 10 mg et sous forme de sirop) ainsi qu'au Portugal (forme comprimé 5 mg et sirop). Dans ces pays, excepté en France, le produit est soumis à une prescription médicale obligatoire.

Concernant l'Allemagne, la firme a indiqué qu'il n'y a jamais eu d'enregistrement du comprimé 10 mg pour des raisons d'opportunité commerciale au moment de la mise sur le marché allemand du produit. En 1998, les AMM méquitazine ont été transférées des laboratoires Rhone-Poulenc Rorer aux laboratoires Pierre Fabre en Allemagne pour les 2 formes 5 mg comprimé et sirop (Metaplexan®). La forme sirop n'étant pas commercialisée en Allemagne, la « sunset clause » a été appliquée : AMM expirée en septembre 2008.

Pour la forme comprimé 5 mg, l'arrêt de commercialisation a été notifié à l'agence allemande (BfArM) en août 2009 (péremption du dernier lot : 30/10/2010). Concernant la forme comprimé 10 mg, il n'y a pas eu de demande d'AMM en Allemagne par la firme.

La durée moyenne de traitement est de 16,2 jours (j) toutes formes confondues. Elle est de 28,2 j pour les comprimés à 5 mg, 26,5 j pour les comprimés à 10 mg, 15,1 j pour la forme sirop 2,5 mg/5ml (125ml) et 10,8 j pour la forme sirop en flacon de 60 ml.

La forme comprimé est réservée à l'enfant de plus de 6 ans et à l'adulte. Il n'y a pas de restriction d'âge pour les formes sirop.

AVIS DU RAPPORTEUR CONCERNANT LA SECURITE D'EMPLOI

Il est conseillé de :

- d'inscrire sur liste des substances vénéneuses la méquitazine ;
- faire apparaître les mentions découlant de l'étude ICH E14 positive ;

- et afin de limiter la toxicité cardiaque potentielle : de réduire la dose maximale à 5 mg par jour chez l'adulte et 1.25mg/10kg de poids chez l'enfant en raison de la toxicité dose-dépendante ; de réduire à 10 jours la durée totale de traitement en raison du risque d'accumulation temps-dépendant.

CONCLUSIONS DU COMITE TECHNIQUE DE PHARMACOVIGILANCE (12 octobre 2010)

Dans le cadre de la demande de modification de l'information des spécialités Primalan® et Quitadrill®, le dossier sera soumis au groupe de travail de l'AMM afin de recueillir un avis sur les modifications de posologie et de durée de traitement proposées. Il serait souhaitable que le laboratoire fournisse des données de pharmacocinétique chez l'enfant.

Le Comité technique s'interroge sur la nécessité d'une réévaluation complète du rapport bénéfice/risque de la méquitazine dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques (rhinite allergique saisonnière ou per annuelle, conjonctivite, urticaire), tout en soulignant que les modifications de l'information doivent être mises en place prioritairement.

Il est souhaitable d'interroger le laboratoire sur les raisons ayant motivé l'octroi d'une AMM pour Primalan® 5mg, seule forme comprimé présente au Portugal.

Les données complémentaires apportées à ce point feront l'objet d'une nouvelle présentation en Comité technique de pharmacovigilance.

MODIFICATIONS DES RCP PROPOSEES

- « **Contre-indications** » : ajout de

« Traitement concomitant par un médicament connu pour allonger l'intervalle QT (amiodarone, bépridil, cisapride, diphemanil, dofétilide, erythromycine IV, hydroquinidine, ibutilide, mizolastine, moxifloxacine, quinidine, sotalol, spiramycine IV, vincamine), voir rubrique 4.5» ;

« Patients présentant un syndrome du QT long congénital » ;

« Patients ayant un allongement connu ou suspecté de l'intervalle QT ou un déséquilibre électrolytique, en particulier une hypokaliémie » ;

« Bradycardie cliniquement significative ».

- « **Mises en garde** » : ajout de

« Primalan® [ou Quitadrill®] est un racémique dont l'énantiomère I (lévoméquitazine), a montré, lors d'une étude clinique spécifique avec électrocardiogramme, un allongement significatif de l'intervalle QT » ;

« L'utilisation de Primalan® [ou Quitadrill®] doit être prudente au-delà de dix jours chez les patients connus comme étant des métaboliseurs lents du cytochrome P-450 2 D6 (CYP2D6) ou prenant des médicaments inhibiteurs du CYP2D6 (paroxétine, fluoxétine, bupropion, terbinafine, cinacalcet) (voir rubrique 4.5). Par analogie avec la cinétique de la lévoméquitazine, des concentrations sanguines élevées chez ces patients peuvent induire un risque d'allongement du QT».

« Compte tenu de ce risque, la prise de méquitazine avec la méthadone, certains neuroleptiques et certains antiparasitaires est déconseillée (voir rubrique 4.5) ».

- « **Interactions Médicamenteuses** » : ajout des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes, médicaments sédatifs, médicaments atropiniques, associations contre-indiquées, associations déconseillées, et associations faisant l'objet de précaution d'emploi.

- « **Effets indésirables** » :

Affections cardiaques : ajout de « Une publication a rapporté une observation de torsades de pointes chez un patient présentant un syndrome QT long congénital au cours d'un traitement associant la méquitazine et un macrolide »

- « **Surdosage** » : ajout de

« En cas de surdosage, une surveillance symptomatique générale, avec monitoring cardiaque, incluant intervalle QT et rythme cardiaque pendant 48 heures, est recommandée ».

De plus, il est proposé de modifier le statut de délivrance de Prescription Médicale Facultative à **Prescription Médicale Obligatoire** (inscription sur liste des substances vénéneuses de la méquitazine).

QUESTIONS POSEES A LA COMMISSION D'AMM

1- La Commission d'AMM est-elle favorable aux modifications des RCP/Notices proposées?

Compte-tenu des résultats des études électrophysiologiques cardiaques, des essais cliniques fournis par la firme, ainsi que des données de pharmacovigilance disponibles relatives à l'allongement du QT et aux torsades de pointes, la Commission d'AMM a émis un avis favorable aux modifications proposées de l'information des RCP/notices et des conditions de prescription et délivrance des spécialités à base de méquitazine (Primalan®, Quitadrill®). Il a toutefois été proposé une inscription de la méquitazine sur la liste I des substances vénéneuses et non pas sur la liste II (considérant que la délivrance serait peu modifiée dans les faits entre le statut de PMF remboursé, et donc majoritairement prescrit, et une liste II pour laquelle la délivrance du médicament au-delà de la prescription est possible avec l'ordonnance initiale datant de moins d'un an).

Ces modifications devront s'accompagner d'une communication à destination des professionnels de santé.

Par ailleurs, la proposition de modification de la section 4.2 « posologie et mode d'administration » du RCP et rubrique correspondante de la notice, proposée par le CRPV rapporteur pour la posologie et la durée de traitement, ne peut être acceptée à ce jour, dans la mesure où aucune donnée relative à l'efficacité de la méquitazine à cette posologie et pendant la durée proposée n'est disponible.

Les données de pharmacovigilance relatives à l'allongement du QT avec la méquitazine apparaissent plutôt rassurantes. Au cours des discussions, il a été envisagé de demander au laboratoire la réalisation d'une étude clinique de type ICH E14 avec le racémique l- et d-méquitazine versus d'autres antihistaminiques H1. Cependant, l'absence de pertinence pharmacologique et d'utilité clinique de cette étude a été soulignée par le rapporteur ; même si la d-méquitazine était dénuée d'activité, il n'en demeure pas moins que l'absorption d'un comprimé de Primalan® ou Quitadrill® correspond au moins à l'absorption d'un demi-comprimé de l-méquitazine.

Il a été rappelé que l'interprétation des données concernant l'allongement du QT, doivent tenir compte de la valeur du volume de distribution du racémate dans l'organisme, peu précise dans le RCP : « le volume apparent de distribution a une valeur élevée, traduisant une forte diffusion de la méquitazine vers les milieux extravasculaires ». D'après la firme, le volume de distribution a été mesuré dans deux études pharmacocinétiques (Fourtillan, 1981 ; L0013 98 CP 102, 2000). Bien que donnant des chiffres sensiblement différents, ces deux études montrent que le produit a un volume de distribution important, supérieur à 2 500 l.

2- Une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la méquitazine dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques (rhinite allergique saisonnière ou perannuelle, conjonctivite, urticaire) doit-elle être envisagée ?

La Commission d'AMM s'interroge également sur la nécessité d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la méquitazine dans ses indications et émet un sursis à statuer. Il a été précisé qu'une requête dans la base nationale de pharmacovigilance est en cours concernant les cas d'allongement du QT et de torsades de pointes rapportés avec les autres antihistaminiques H1.

Références :

1. Verdun F, Mansourati J, Jobic Y, Bouquin V, Munier S, Guillo P, Pagès Y, Boschat J, Blanc JJ. [Torsades de pointe with spiramycine and metiquazine therapy. A propos of a case] [Article in French]. Arch Mal Coeur Vaiss, 1997 Jan; 90(1):103-6.
2. Lefebvre RA, Van Peer A, Woestenborghs R. Influence of itraconazole on the pharmacokinetics and electrocardiographic effects of astemizole. Br J Clin Pharmacol. 1997 Mar;43(3):319-22.
3. Tarantino P, Appleton N, Lansdell K. Effect of trazodone on hERG channel current and QT-interval. Eur. J. Pharmacol. 2005 Mar;510(1-2):75-85.

V) REMISE AU FORMAT ET MISE A JOUR DES ANNEXES DE L'AMM (PROJET REPRISE DE L'EXISTANT)

- **ACTOCARBINE** comprimé enrobé
- **ADENYL 60 mg**, comprimé
- **ALOPEXY 2 POUR CENT**, solution pour application cutanée
- **ANDROTARDYL 250 mg/1 ml**, solution injectable intramusculaire
- **BEFLAVINE 10 mg**, comprimé enrobé
- **CADITAR 35g/100g**, solution pour application cutanée à diluer

- COLOFOAM mousse rectale
- COVATINE 50 mg, comprimé enrobé
- DEXAGRANE collyre
- DOLAL solution pour application cutanée
- EDUCTYL ADULTES, suppositoire effervescent
- EDUCTYL ENFANTS, suppositoire effervescent
- GLYCO-THYMOLINE 55, solution buccale
- HEPARGITOL poudre orale en sachet bipoche
- INONGAN crème
- KELOCYANOR 1,5 POUR CENT, solution injectable IV
- MEDIBRONC ADULTES solution buvable en flacon
- MEDIBRONC ENFANTS, sirop en flacon
- METRONIDAZOLE B BRAUN 0,5% solution pour perfusion
- MITOCORTYL DEMANGEAISONS 0,5 POUR CENT, crème
- MYCOSTATINE 100 000 UI/ml suspension buvable
- NASALIDE 25mcg/dose, solution nasale en flacon pulvérisateur
- PAPAVERINE RENAUDIN 40mg/ml, solution injectable
- PAPAVERINE SERB 40 mg/ml solution injectable
- PAPS, poudre pour application locale
- PRIMENE 10 POUR CENT, solution injectable pour perfusion
- SAPSMAG INJECTABLE, solution injectable (IV) en ampoule
- THEOSTAT 200 mg à libération prolongée, comprimé sécable
- TILAVIST 2 POUR CENT collyre
- TRIMEBUTINE TEVA 100 mg, comprimé
- VAMINOLACT, solution pour perfusion en flacon
- VISCERALGINE 50 mg, comprimé pelliculé
- VITALIPIDE ADULTES, émulsion injectable pour perfusion
- VITAMINE B6 AGUETTANT 250 mg/5ml solution injectable en ampoules
- VITAMINE B12 AGUETTANT 100 microgrammes/1 ml, solution injectable I.M. et buvable
- VITAMINE B12 AGUETTANT 1000 microgrammes/2 ml, solution injectable I.M. et buvable
- VITAMINE B12 GERDA 1000 µg/4 ml, solution injectable (IM) et buvable
- VITAMINE B12 LAVOISIER 1000 microgrammes/1 ml, solution injectable (I.M.)
- VITAMINE C ARROW 1g, comprimé effervescent
- VITASCORBOL SANS SUCRE TAMPONNE 500 mg, comprimé à croquer édulcoré au sorbitol et à l'aspartam

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

VI) RESUME DU DERNIER COMITE D'EVALUATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN (CHMP) DE L'AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT (EMA)

Les principaux dossiers du dernier CHMP ont été présentés par les représentants français au CHMP.

Ces dossiers, en cours d'évaluation, ne peuvent être rendus publics.

Les conclusions et les motivations seront disponibles sur le site de l'agence européenne du médicament (<http://www.emea.europa.eu>) lorsque que le processus d'évaluation au niveau communautaire sera finalisé.

VII) 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.

- ALBUMINE HUMAINE BAXTER BIOSCIENCE 50 g/l, 200 g/l, solution pour perfusion (Lab. : BAXTER)
- ALBUREX 50g/l, 200g/l solution pour perfusion (Lab. : CSL Behring)
- ANASTROZOLE Winthrop 1 mg, comprimé pelliculé (Lab. : Sanofi Aventis)
- IPERTEN 10 mg, 20 mg, comprimé (Lab. : CHIESI)
- METFORMINE TEVA 1000 mg, comprimé pelliculé (Lab. : TEVA SANTE)
- NEBIVOLOL TEVA 5 mg comprimé quadrisécable (Lab. : TEVA)
- NITRONAL 1 mg/ml, solution pour perfusion (Lab. : G. POHL BOSKAMP GmbH & Co KG)
- PANTOPRAZOLE SANDOZ 20 mg, 40 mg, comprimé gastro-résistant (Lab. : SANDOZ)
- PRAVASTATINE GNR-développement 10 mg, 20 mg, 40 mg, comprimé sécable (Lab. : SANDOZ)
- REMIFENTANIL B BRAUN 1 mg, 2 mg, 5 mg, poudre à diluer pour solution injectable ou pour perfusion (Lab. : B. BRAUN MELSUNGEN AG)
- RHOPHYLAC 200µg/2ml, 300µg/2ml, solution injectable en seringue préremplie (Lab. : CSL BEHRING)
- SERETIDE 50/25 µg/dose, 125/25 µg/dose, 250/25 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé
- VIANI 50/25 µg/dose, 125/25 µg/dose, 250/25 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé
- SERETIDE DISKUS 100 µg/50 µg/dose, 250 µg/50 µg/dose 500 µg/50 µg/dose poudre pour inhalation en récipient unidose
- VIANI DISKUS 100 µg/50 µg/dose 250 µg/50 µg/dose 500 µg/50 µg/dose poudre pour inhalation en récipient unidose (Lab. : GLAXOSMITHKLINE)
- UMATROPE 6mg/3ml, 12 mg/3ml, 24 mg/3ml, poudre et solvant pour solution injectable (Lab. : LILLY France)
- YAZ 0.02mg/3 mg, comprimé pelliculé
- RIMENDIA 0,02 mg / 3 mg, comprimé pelliculé (Lab. : BAYER SANTE)
- ZOCOR 5mg, comprimé enrobé
- ZOCOR 20mg, comprimé enrobé sécable
- ZOCOR 40mg, comprimé pelliculé (Lab. : MSD)

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

VIII) PROCEDURE DECENTRALISEE

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

- ATORVASTATINE BIOSTABILEX 10 mg, 20 mg, 40 mg comprimé pelliculé (Lab. : SANDOZ)
- ESITOL 20 mg, 40 mg, gélule gastro-résistante (Lab. : JACOBSEN PHARMA CONSULTANCY)
- ESOMEPRAZOLE JACOBSEN PHARMA 20 mg, 40 mg, gélule gastro-résistante (Lab. : JACOBSEN PHARMA CONSULTANCY)
- ESOMEPRAZOLE RATIOPHARM 20 mg, 40 mg, gélule gastro-résistante (Lab. : RATIOPHARM SANTE)
- ESOMEPRAZOLE TEVA 20 mg, TEVA 40 mg, gélule gastro-résistante (Lab. : TEVA SANTE)
- EXEMESTANE ACTAVIS 25 mg, comprimé pelliculé
- COTAMOX 25 mg, comprimé pelliculé (Lab. : Actavis)
- SIGIMEX 25 mg, comprimé pelliculé
- BERMEXEX 25 mg, comprimé pelliculé
- EXEMALABA 25 mg, comprimé pelliculé
- MEXTAN 25 mg, comprimé pelliculé (Lab. : Médipha santé)
- MONTELUKAST SANDOZ 5 mg, comprimé à croquer (Lab. : SANDOZ)
- VALSARTAN/HYDROCHLOROTHIAZIDE RATIOPHARM 320 mg/12,5 mg, 320 mg/25 mg comprimé pelliculé (Lab. : RATIOPHARM)

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

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

Réunion N° 494 du 27 janvier 2011

FEUILLE D'EMARGEMENT

PRESIDENT : **M. Daniel VITTECOQ**

VICE-PRESIDENTS : **M. Jean-François BERGMANN**

Mme Véronique ANDRIEU

MEMBRES

Titulaires

M. Didier ARMENGAUD
M. Serge BAKCHINE
M. Jérôme BARRE
M. Jacques BELEGAUD
M. Marc-André BIGARD
M. Michel BIOUR
Mme Marie-Claude BONGRAND
M. Robert COHEN
M. Bertrand DIQUET
M. Jean DOUCET
M. Yves JUILLIERE
M. LIARD François
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. Alain BAUMELOU
Mme Mireille BECCHIO
Mme Marie-Hélène DENNINGER
Mme Joëlle FAUCHER-GRASSIN
M. Rémy GAUZIT
M. Jean-Michel GUERIN
M. Philippe MAINCENT
M. Claude MOULIS
M. Claude THERY
M. Albert TRINH-DUC

REPRESENTANTS DES ACADEMIES

Titulaires

CLAUDE Jean-Roger (sorti à 10h)

Suppléants

DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT

LECHAT Philippe

LE REPRESENTANT DU DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE :

Mme Gaëlle GERNIGON

PRESIDENTS DE COMMISSION

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

HAS

IZARD Valérie

Expert

PRESENTATION & DISCUSSION DOSSIER : REEVALUATION DU BENEFICE / RISQUE : PRIMALAN / QUITADRILL

M. MILOU-DRICI