

## COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

Réunion n° 481 du 20 mai 2010

### SOMMAIRE

<b>I – PROCES VERBAL DE LA SEANCE DE LA COMMISSION DU 480 DU 6 MAI 2010 .....</b>	<b>2</b>
<b>II PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES .....</b>	<b>2</b>
Diabétologie, Endocrinologie, Urologie et Gynécologie .....	2
Prescription Médicale Facultative .....	2
<b>III PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX .....</b>	<b>3</b>
Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique. ....	3
Dossiers étudiés par le groupe de travail médicaments génériques. ....	3
Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique des produits biologiques et des produits issus des biotechnologies .....	3
Dossiers étudiés par le groupe de travail « médicaments de diagnostic » .....	3
<b>IV POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI .....</b>	<b>4</b>
• Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique .....	4
• Remise au format et mise à jour des annexes de l'AMM (Projet Reprise de l'Existant):.....	5
<b>V PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE: .....</b>	<b>5</b>
<b>VI PROCEDURE DECENTRALISEE .....</b>	<b>6</b>
<b>FEUILLE D'EMARGEMENT .....</b>	<b>7</b>

## COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

Réunion n° 481 du 20 mai 2010

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.

Aucun conflit d'intérêt important de nature à faire obstacle à la participation aux débats n'a été relevé ou déclaré.

### I – PROCES VERBAL DE LA SEANCE DE LA COMMISSION DU 480 DU 6 MAI 2010

Le procès verbal de la séance 480 de la commission d'AMM du 6 mai 2010 a été présenté par le président de la commission d'AMM et approuvé à l'unanimité des membres présents.

### II PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS<sup>1</sup> EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES

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

#### **Diabétologie, Endocrinologie, Urologie et Gynécologie**

CHLORURE DE POTASSIUM PROAMP 0.20 g/ml, solution à diluer pour perfusion

Lab. AGUETTANT Proc. : Nat dde : DMI

TOTAMINE CONCENTRE, solution pour perfusion

Lab. Baxter Proc. : Nat dde : DMI

#### **Prescription Médicale Facultative**

SEDERMYL 0,75 %, crème

Lab. : COOPER Proc. : Nat dde : DMI

Acétylcystéine MYLAN 200mg, comprimé effervescent sécable

Lab. MYLAN Proc. : Nat dde : DMI

Acétylcystéine TEVA CONSEIL 200mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose

Lab. TEVA Proc. : Nat dde : DMI

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

CLARIX EXPECTORANT ADULTES SANS SUCRE 750mg/10ml, solution buvable en sachet dose  
Lab. Cooper Proc. : Nat dde : DMI

ALFA-AMYLASE BIOGARAN 3000 U.CEIP, comprimé enrobé  
Lab. : Top Pharm Proc. : Nat dde : AUTRES

HEXALYSE, comprimé à sucer  
Lab. Bouchara-Recordati Proc. : Nat dde : DMI

NICOPRIVE, comprimé enrobé  
Lab.:THERANOL-DEGLAUDE Proc. : Nat dde : DMI

### **III PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS<sup>2</sup> 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.**

#### **Dossiers présentés par le président de la commission :**

TAREG 3 mg/ml, solution buvable  
Lab : NOVARTIS Proc. : Nat dde : AMM

CORTANCYL 1 mg, 5 mg, 20 mg, comprimé  
DECTANCYL 0.5 mg, comprimé  
HYDROCORTANCYL 5 mg, comprimé  
SOLUPRED 5 mg, comprimé effervescent  
SOLUPRED 5 mg, comprimé orodispersible  
SOLUPRED 20 mg, comprimé effervescent  
SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible  
SOLUPRED 20 mg, comprimé effervescent  
SOLUPRED 1 mg/ml, solution buvable  
PREDNISON WINTHROP 1 mg, comprimé  
PREDNISON WINTHROP 5 mg, 20 mg, comprimé sécable  
PREDNISOLONE WINTHROP 5 mg, 20 mg, comprimé orodispersible  
Lab. SANOFI-AVENTIS Proc. : Nat dde : DMI

GLUCOSAMINE VENIPHARM 625 mg, comprimé pelliculé  
Lab. :VENIPHARM Proc. : Nat dde : AMM

#### **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 »**

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

**IV POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI****RECOMMANDATIONS SUR LA SUBSTITUTION DES SPECIALITES A BASE DE LEVOTHYROXINE SODIQUE**

Messieurs Claude et Jacquot présentant un conflit d'intérêt important sur ce dossier se sont retirés.

- Lévothyroxine Biogaran, comprimé sécable – 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 125 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg
- Lévothyroxine Ratiopharm, comprimé sécable – 25 µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 125 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg

LEVOTHYROX, comprimé sécable / lévothyroxine (Laboratoires MERCK LIPHA SANTE) est un médicament indiqué dans les « *Hypothyroïdies et les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.* ». LEVOTHYROX existe en 8 dosages (25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg).

Les laboratoires BIOGARAN et RATIOPHARM ont obtenu respectivement le 30 mars 2009 et 19 octobre 2009 des Autorisations de Mise sur le Marché pour des spécialités génériques de LEVOTHYROX (correspondants aux 8 dosages existant pour LEVOTHYROX).

L'article R. 5121-5 du Code de la Santé publique prévoit notamment que, en vue de leur inscription au répertoire des groupes génériques mentionnée à l'article L.5121-10 de ce code, les spécialités génériques sont identifiées, après avis de la commission d'AMM mentionnant la spécialité de référence correspondante, par une décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Cette décision peut, le cas échéant, préciser que la substitution de la spécialité de référence par la spécialité générique peut entraîner un risque particulier pour la santé de certains patients dans certaines conditions d'utilisation. Elle est notifiée au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché délivrée pour cette spécialité générique.

L'Afssaps a été saisie au sujet des risques cliniques possibles encourus par les patients chez lesquels une substitution serait opérée par le pharmacien sans contrôle du médecin.

**Commission d'AMM n°477 du 11-03-10**

Les enjeux sanitaires de la substitution par les pharmaciens officinaux des spécialités contenant de la lévothyroxine ont été discutés par la Commission d'AMM, sous ses aspects pharmacocinétiques et cliniques.

Après discussion, le Président de la Commission a sollicité un vote, sur la question suivante : « Etes-vous POUR ou CONTRE la mention d'une mise en garde dans le répertoire des génériques pour ce générique de lévothyroxine ? ».

Le résultat du vote a été le suivant : 10 voix pour, 11 voix contre, et 1 abstention.

Compte tenu de plusieurs cas rapportés aux CRPV de déséquilibre de la fonction thyroïdienne survenus après substitution par le médicament générique, la question de l'ajout d'une mise en garde a été de nouveau soumise à l'avis de la Commission d'AMM.

**Commission d'AMM n°481 du 20-05-2010**

C'est ainsi qu'un projet de mise en garde pour le répertoire des groupes génériques, et un projet de lettre aux professionnels de santé et aux pharmaciens pour publication sur le site Internet de l'Afssaps ont été discutés par la Commission.

Le Président de la Commission a sollicité un vote sur la question suivante : « Etes-vous POUR ou CONTRE la mention d'une mise en garde au sein du répertoire des génériques concernant les spécialités à base de lévothyroxine ? ».

Le résultat du vote a été le suivant : 20 voix pour, 1 voix contre, et 1 abstention.

**Information postérieure à la séance de la Commission d'AMM du 20-05-2010**

Par décision du directeur général de l'Afssaps en date du 8 juin 2010, la mise en garde suivante a été ajoutée au Répertoire des médicaments génériques, pour le groupe générique « lévothyroxine sodique » :

« La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »).

La bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence a été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90-111% pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Cependant, l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés, ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine : spécialité de référence vers spécialité générique, spécialité générique vers spécialité de référence ou spécialité générique vers une autre spécialité générique.

Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse). »

### **Remise au format et mise à jour des annexes de l'AMM (Projet Reprise de l'EXistant)**

- o ANAXERYL, pommade Lab. BAILLY CREAT
- o CICATRYL, pommade en sachet-dose Lab. PIERRE FABRE MEDICAMENT
- o CARBOLEVURE ENFANTS, gélule Lab. PIERRE FABRE MEDICAMENT
- o DULCILARMES, collyre en solution Lab. HORUS PHARMA
- o EXOMUC 200 mg, granulés pour solution buvable en sachet Lab. BOUCHARA RECORDATI
- o GRANIONS DE ZINC 15 mg/2 ml, solution buvable en ampoule Lab. des GRANIONS
- o NAABAK 4,9 POUR CENT, collyre en solution
- o NAAXIAFREE 4,9 %, collyre en solution Lab. THEA
- o LOBAMINE CYSTEINE, gélule Lab. PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
- o Oufen 0,12 mg/0,4 ml, collyre en récipient unidose Lab. Horus Pharma
- o PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale Lab. PFIZER
- o SANITOS 11 g/100 g, solution pour application Lab. GIFRER BARBEZAT
- o VECTRINE 300 mg, poudre pour suspension buvable en sachet Lab. PHARMA 2000
- o VERRUFILM, solution pour application locale en flacon Lab. BAILLEUL – BIORGA

**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.

DIGLUCONATE DE CHLORHEXIDINE GABA 0,2%, solution buccale Lab. COLAGATE PALMOLIVE  
 FOSRENOL 250mg, 500mg, 750mg, 1000mg, comprimé à croquer Lab. Shire Pharmaceutical Contracts Ltd  
 JASMINE 0.03mg/3 mg, comprimé pelliculé  
 ETHINYL ESTRADIOL DROSPIRENONE SCHERING 0,03 mg/3 mg, comprimé pelliculé  
 CONVULINE 0.03 mg/3 mg, comprimé pelliculé Lab. BAYER  
 VIRGAN 1,5 mg/g, gel ophtalmique Lab. THEA  
 EPREX 2000 UI/ml, 4000 UI/ml, 10000 UI/ml, 40000 UI/ml, solution injectable en flacon  
 EPREX 2000 UI/0,5 ml, 4000 UI/0,4 ml, 10000 UI/ml, 40000 UI/ml, solution injectable en seringue pré-remplie

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.

ABSTRAL 100 microgrammes, 200 microgrammes, 300 microgrammes, 400 microgrammes, 600 microgrammes, 800 microgrammes, comprimé sublingual Lab. ROSTRAKAN Ltd

FINASTERIDE RATIOPHARM 1mg, comprimé pelliculé LAB. ACCORD HEALTHCARE LIMITED

IMPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané Lab. SCHERING-PLOUGH

LETROZOLE TEVA 2,5 mg, comprimé pelliculé Lab. Teva sante

ATORVASTATINE TEVA 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, comprimé pelliculé Lab. TEVA SANTE

COMBODART 0,5 mg / 0,4 mg, gélule

DORZOLAMIDE /TIMOLOL TEVA 20 mg/ml + 5 mg/ml, collyre en solution Lab.TEVA

LOSARTAN HYDROCHLOROTHIAZIDE RATIOPHARM 100 mg/12.5 mg, comprimé pelliculé Lab. Ratiopharm GmbH

LOVAVULO 20/100 µg, comprimé pelliculé Lab. CODEPHARMA

NOXAP 200 ppm mole/mole, 800 ppm mole/mole, gaz médicinal comprimé Lab. AIR PRODUCTS INDUSTRIE

IRINOTECAN SUN 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Lab. Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V

OXALIPLATINE ACCORD HEALTHCARE 5 mg/ml concentré pour solution de perfusion Lab. ACCORD HEALTHCARE LIMITED

TÉMOZOLOMIDE RATIOPHARM 5/20/100/140/180/250 mg, gélules Lab. Ratiopharm GMBH

TÉMOZOLOMIDE MYLAN 5/20/100/140/180/250 mg, gélules Lab. Mylan

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



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

## COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Réunion N° 481 Du 20 mai 2010

### FEUILLE D'EMARGEMENT

**PRESIDENT :** M. Daniel VITTECOQ  
**VICE-PRESIDENTS :** Mme Véronique ANDRIEU

### **MEMBRES**

#### Titulaires

ARMENGAUD Didier  
BARRE Jérôme  
BIGARD Marc-André  
BIOUR Michel  
DETILLEUX Michel  
DIQUET Bertrand  
GAYOT Anne  
JACQUOT Christian  
JUILLIERE Yves  
LIARD François  
LIEVRE Michel  
MARZIN Daniel  
MASSON Charles  
OUSTRIN Jean  
PRUGNAUD Jean-Louis  
REVEILLAUD Olivier  
RICHE Christian  
WARNET Jean-Michel

#### Suppléants

BAUMELOU Alain  
BECCHIO Mireille  
BERNADOU Jean  
DENNINGER Marie-Hélène  
FAUCHER-GRASSIN Joëlle  
GUERBET Michel  
GUERIN Jean-Michel  
MAINCENT Philippe  
POLACK Benoît  
PEIN François  
ROUVEIX Bernard  
THERY Claude  
TRINH-DUC Albert

### **REPRESENTANTS DES ACADEMIES**

**Titulaires** CLAUDE Jean-Roger

### **DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT**

MORELLE David

### **INVITES**

#### **HAS**

IZARD Valérie

#### **Leem**

JOUAN-FLAHAUT Chrystel  
CARPENTIER Anne