

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS

Réunion n° 465 du 16 juillet 2009

SOMMAIRE

I – PROCES VERBAL DE LA SEANCE DE LA COMMISSION DU 25 JUIN 2009.....	3
II PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL THERAPEUTIQUES.....	3
Antiinfectieux	3
Neurologie psychiatrie & anesthésie	3
Cardio-Thrombose.....	4
Onco-Hématologie.....	4
Pneumologie, Orl Et Ophtalmologie	4
Prescription Medicale Facultative.....	4
III PRESENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS EXAMINES PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUES ET LES GROUPES DE TRAVAIL TRANSVERSAUX.....	5
Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique.	6
Dossiers étudiés par le groupe de travail médicaments génériques.	6
Dossiers étudiés par le groupe de travail préclinique.....	6
Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique des produits biologiques et des produits issus des biotechnologies.....	6
Dossiers étudiés par le groupe de travail « médicaments de diagnostic ».....	6
Dossiers étudiés par le groupe de travail homéopathie.	6
Dossiers étudiés par le groupe de travail sécurité virale.	6
Dossiers étudiés par les groupes de travail gaz médical	6
Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique sur les médicaments à base de plantes	6
IV POINT D'INFORMATION ET DE SUIVI	6
Résumé du dernier Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des Médicaments (EMA)	6
AMM REX (Remise au format et mise à jour des annexes de l'AMM (Projet Reprise de l'EXistant)).....	6
Reevaluation du benefice/risque :	7
PROPACETAMOL MYLAN 1 G, 2 G, Poudre pour solution pour perfusion (ANNEXE)	7
METHADONE	10
DOSSIER T2A	10
VI PROCEDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE:	10
VII PROCEDURE DECENTRALISEE	13
FEUILLE D'EMARGEMENT	14

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.

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 25 JUIN 2009

Le procès verbal de la séance 464 de la commission d'AMM du 25 juin 2009 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 :

Antiinfectieux

DOXY 100 mg comprimé pelliculé

Lab . ELERTE Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

FLAGENTYL 500 mg, comprimé pelliculé sécable

Lab. SANOFI AVENTIS Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

GENTACORTE, collyre

Lab. GIFRER BARBEZAT Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

Neurologie psychiatrie & anesthésie

ATARAX, sirop

ATARAX 100 mg, 25 mg, comprimé pelliculé sécable

ATARAX 100 mg/2ml, solution injectable

Lab. UCB PHARMA Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

Cardio-Thrombose

PRAVASTATINE ISOMED 20 mg, comprimé sécable

PRAVASTATINE ISOMED 40 mg, comprimé

Lab. PLUS PHARMACIE SA Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

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

PREVISCAN 20mg, comprimé sécable

Lab. PROCTER ET GAMBLE Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

Les membres de la commission d'AMM se sont interrogés sur la sécabilité du PREVISCAN 20mg, comprimé sécable.

Les membres de la commission d'AMM sont informés que la nouvelle formulation a été conçue pour améliorer la sécabilité de PREVISCAN. Ce dossier a préalablement été évalué par le département de l'évaluation de la qualité pharmaceutique qui a validé sa sécabilité.

SINTROM 4 mg, comprimé quadri-sécable

MINISINTROM 1 mg, comprimé

Lab. NOVARTIS Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

Onco-Hématologie

ELVORINE 25 mg/5 ml, 50 mg/5 ml, 100 mg/10 ml, 175 mg/17,5 ml, solution injectable

Lab. WYETH PHARMA France Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

IRINOTECAN KABI

Lab. KABI Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

MALTOFER 100 mg/2 ml, solution injectable

Lab. Therabel Lucien Pharma. Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

ENANTONE L.P. 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C ou I.M) à libération prolongée en seringue pré-remplie

ENANTONE L.P. 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (S.C) à libération prolongée en seringue pré-remplie

ENANTONE L.P. 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (S.C) à libération prolongée en seringue pré-remplie

Lab. TAKEDA . Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

MÉTHOTREXATE MYLAN 2,5 mg/ml, 25 mg/ml, solution injectable

METHOTREXATE MYLAN 50 mg/2 ml, 100 mg/ml, solution injectable

Lab. Mylan Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

VENOFER 100 mg/5 ml, solution injectable (IV)

Lab. Vifor France S.A. Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

Pneumologie, Orl Et Ophtalmologie

CALMIXENE, sirop

LAB. NOVARTIS Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

CELLUVISC 4 mg/0,4 ml, collyre en solution en récipient unidose

Lab. ALLERGAN France SAS Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

REFRESH, collyre en récipient unidose

Lab. ALLERGAN France SAS Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

Prescription Medicale Facultative

HUMEX FOURNIER, collutoire, flacon pressurisé

Lab.URGO Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

OXYBOLDINE, comprimé effervescent

Lab. COOPERATION PHARMA. FRANCAISE Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

Vicks Vaporub, pommade

Lab. P&G Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

APAISYLGEL 0,75 %, gel pour application locale

Lab. Merck Médication Familiale Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

A 313, 200 000 UI pour cent, pommade

Lab. Pharma Développement Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

BETADINE SCRUB 4%, solution pour application cutanée (moussante)

Lab. MEDA PHARMA Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

Codotussyl Toux sèche adultes, sirop

Codotussyl Toux sèche enfants, sirop

Lab. Genévrier Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

THERAGORGE, capsule molle

Lab. Novartis Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

Codotussyl Expectorant 200mg, granulés pour solution buvable en sachet

Solmuco1 100mg, comprimé à sucer

Solmuco1 400mg, granulé pour solution buvable en sachet-dose

Solmuco1 2,5%, poudre et sirop pour solution buvable

Lab. Genévrier Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

ACTIFED JOUR ET NUIT, comprimé

ACTIFED RHUME, comprimé

ACTIFED LP RHINITE ALLERGIQUE, comprimé pelliculé à libération prolongée

Lab. McNeil Santé Grand Public Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

ALCOOL MODIFIE, solution pour application locale

Lab. API SA Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

EXERAM, crème

Lab. PIERRE FABRE DERMATOLOGIE Proc : NAT Dde : AMM Avis : AF

PARACETAMOL LABORATOIRES SMB 1000 mg, comprimé effervescent sécable

Lab. S.M.B. S.A- Ranbaxy Proc : NAT Dde : AMM Avis : AF

III PRÉSENTATION ET DISCUSSION DES DOSSIERS² EXAMINÉS PAR LES GROUPES DE TRAVAIL PHARMACEUTIQUES 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 :

VENLAFAXINE WINTHROP 37,5 mg, 75 mg, gélule à libération prolongée
Lab. WINTHROP MEDICAMENTS Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

VENTAMED LP 75 mg, gélule à libération prolongée
Lab. PLUS PHARMACIE Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

COTRIATEC, comprimé
Lab. AVENTIS Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

TRIA TEC 1,25 mg, comprimé
TRIA TEC 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, comprimé sécable
Lab. SANOFI AVENTIS Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF
TRIA TECKIT, Comprimé sécable
RAMIKIT, Comprimé sécable
Lab. SANOFI AVENTIS Proc : NAT Dde : DMI Avis : AF

THERACAP 131, Iodure de (131I) de sodium pour thérapie, gélule
Lab. GE HEALTHCARE S.A. Proc : NAT Dde : AMM Avis : AF

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 préclinique

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 »

Dossiers étudiés par le groupe de travail homéopathie.

Dossiers étudiés par le groupe de travail sécurité virale.

Dossiers étudiés par les groupes de travail gaz médical

Dossiers étudiés par le groupe de travail pharmaceutique sur les médicaments à base de plantes

² 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

Résumé du dernier Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des Médicaments (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 des médicaments (<http://www.emea.europa.eu>) lorsque que le processus d'évaluation au niveau communautaire sera finalisé.

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

- SKINOREN 20 POUR CENT, crème pour application locale (Lab. bayer sante)
- NOVACETOL (ASPIRINE PARACETAMOL), comprimé (Lab. PHARMASTRA)
- INDOCOLLYRE 0,1 POUR CENT, collyre
- INDOCOLLYRE 0,1 POUR CENT, collyre en solution en récipient unidose (Lab CHAUVIN)
- FLUOCYNE 10%, solution injectable I.V. (Lab SERB)
- SECNOL 2 g, granulés en sachet-dose (Lab. IPRAD)
- OLMIFON, comprimé pelliculé (Lab. CEPHALON France)
- LAROSCORBINE 1 g/5 ml, solution injectable I.V. en ampoule (BAYER SANTE FAMILIALE)
- URSOLVAN 200 mg, gélule (SANOFI-AVENTIS)
- FONX 1 POUR CENT, crème en tube
- FONX 1 POUR CENT, poudre pour application locale en flacon poudreur
- FONX 1 POUR CENT, solution pour application locale en flacon pulvérisateur (Lab. ASTELLAS PHARMA)
- ACIDRINE, comprimé à croquer (Lab. TEOFARMA)
- SPASFON, solution injectable en ampoule (Lab. CEPHALON France)
- COLOCARB 300 mg, comprimé (LAB. PHARMACEUTIQUES GMD)
- LAXATIF RICHELET, gélule (Lab. MEDIFLOR)
- ENTEROPATHYL 500 mg, comprimé (Lab. MERCK MEDICATION FAMILIALE)
- MAALOX MAUX D'ESTOMAC, suspension buvable en flacon (Lab. SANOFI AVENTIS France)
- BUTIX, gel pour application locale (Lab. PIERRE FABRE MEDICAMENT)
- QUOTANE 0,5 POUR CENT, crème (Lab. ZAMBON France)
- GASTROPULGITE, poudre pour suspension buvable (Lab. BEAUFOR IPSEN PHARMA)

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

Réévaluation du rapport bénéfice/risque :

PROPACETAMOL MYLAN 1 g, 2 g, poudre pour solution pour perfusion (annexe)

(Examen des conclusions de la commission nationale de pharmacovigilance du 7 juillet 2009)

Le Département de pharmacovigilance de l'Afssaps a présenté les conclusions de la Commission nationale de pharmacovigilance (CNPV) concernant l'enquête officielle de pharmacovigilance relative aux spécialités injectables de propacétamol et de paracétamol, sujet mis à l'ordre du jour de la séance du 7 juillet 2009.

En avril 2009, des cas d'eczéma de contact (3), de réaction au site d'injection (10) et de thrombose du bras perfusé (9) ont été rapportés avec la spécialité PROPACETAMOL MYLAN® par le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Clermont-Ferrand et par le CRPV de Tours. Les cas ont été discutés lors de la réunion du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 5 mai 2009, à l'issue de laquelle il a été décidé d'ouvrir une enquête officielle de pharmacovigilance sous la responsabilité du CRPV de Clermont-Ferrand. Cette enquête concerne les différentes spécialités injectables à base de paracétamol (PERFALGAN®, PARACETAMOL PANPHARMA®) et de propacétamol (PROPACETAMOL MYLAN®) et les effets indésirables de type : eczéma de contact, thrombose veineuse et réaction au site d'injection. Les résultats de cette enquête ont été présentés au CTPV du 30 juin 2009.

En attendant les résultats de l'enquête, l'Afssaps a rappelé les recommandations visant à prévenir le risque de contact cutané pour le personnel soignant manipulant du propacétamol, via un Fax d'alerte aux pharmacies à usage interne envoyé le 19 mai 2009³.

Cette information est jointe également par le laboratoire Mylan lors de chaque livraison de PROPACETAMOL MYLAN® depuis le 28 mai 2009.

Pour rappel, le risque d'eczéma de contact observé chez le personnel soignant lors de la reconstitution du produit est connu depuis plus de 10 ans avec la première spécialité à base de propacétamol (PRO-DAFALGAN®, arrêt de commercialisation en 2002). Ce risque peut devenir majeur lorsque des personnes sensibilisées sont elles-mêmes traitées par ce médicament avec possibilité de réaction grave d'hypersensibilité (3 cas de réaction anaphylactique rapportés lors de l'enquête officielle de pharmacovigilance de 1998). Afin de minimiser le risque de contact cutané, la CNPV avait préconisé la mise en place d'une nouvelle présentation incluant un set de transfert adapté au flacon de la spécialité et l'utilisation de gants en cas de prélèvement à la seringue. A noter qu'à cette époque, aucun paracétamol injectable n'était disponible.

1. Matériel et méthode

Dans le cadre de cette enquête, les cas notifiés avec le PRO-DAFALGAN®, spécialité injectable de propacétamol commercialisée entre 1985 et 2002, ont également été pris en compte.

Une recherche dans la base nationale de pharmacovigilance a été réalisée avec comme mots clés propacétamol, paracétamol, PRO-DAFALGAN, PERFALGAN, PROPACETAMOL MERCK et PARACETAMOL PANPHARMA. Une recherche des cas d'eczémas, des réactions au site d'injection dont les thromboses, et des embolies gazeuses a ensuite été effectuée pour l'ensemble des produits depuis le début de leur commercialisation. Les laboratoires ont également fourni leurs cas survenus en France et à l'international. Une recherche de doublon a été réalisée.

Les rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) et les données de la littérature ont été revus.

Une étude sur les pH des 3 spécialités a été effectuée au CHU de Clermont-Ferrand.

Les actions de minimisation du risque des firmes ont été évaluées.

Enfin, les 3 nouveaux cas rapportés d'eczéma de contact étant survenus dans un établissement disposant d'une nouvelle présentation de PROPACETAMOL MYLAN® sans dispositif de transfert, les CRPV ont été sollicités pour mener une enquête téléphonique auprès des établissements qui ont bénéficié de cette nouvelle présentation. Le but de celle-ci est de : 1) comprendre les raisons du choix de la nouvelle présentation sans dispositif de transfert, 2) de vérifier l'information délivrée sur la manipulation du produit (particulièrement les étapes de reconstitution) et 3) de recueillir toute information d'incident de fuite et/ou d'effet indésirable.

³ mis en ligne sur le site Internet de l'Afssaps le 25 mai 2009

2. Résultats

Le tableau ci-dessous résume le nombre de cas et la fréquence d'effets indésirables étudiés dans le cadre de cette enquête officielle pour les 3 spécialités concernées, ainsi que pour la spécialité de propacétamol retirée du marché en 2002 (PRO-DAFALGAN®).

Effets indésirables / fréquence de notification par flacons vendus	PRO-DAFALGAN®	PERFALGAN®	PROPACETAMOL MYLAN®	PARACETAMOL PANPHARMA®
Eczéma et réactions cutanées suite à une exposition professionnelle	68/?	1 cas pour 63.370.932 fl.	1 cas pour 914.068 fl.	0
Réactions au site d'injection	20/?	1 cas pour 41.481.833	1 cas pour 111.488 fl.	1 cas pour 151.583 fl.
Thrombose	28/?	/1 cas pour 82.963.665 fl	1 cas pour 228.551 fl.	0
Lymphangite	0/?	0	1 cas pour 1.523.673	0
Embolie gazeuse et suspicion d'embolie gazeuse	0/?	1 cas pour 66.370.932 fl	0	0
Commercialisation en France	09/1985 à novembre 2002	11/06/2002	07/2005	début 2008

Eczéma et réactions cutanées suite à une exposition professionnelle

On note le nombre important de cas d'eczéma (68 cas) avec le PRO-DAFALGAN®; la plupart étaient survenus avant la mise à disposition du set de transfert et la recommandation du port de gants en juin 1999. Néanmoins, malgré ces précautions d'emploi, 7 cas d'eczéma (tests positifs pour 4 patientes) liés à des expositions professionnelles dont 2 expositions aéroportées (tests positifs pour 2 cas) ont été notifiés après le 30 juin 1999.

Il est difficile de savoir si une sensibilisation préalable avec la spécialité sans dispositif de transfert avait eu lieu, sauf pour 2 cas. Dans 1 cas de 2001, il est spécifié dans le dossier qu'il s'agit d'une exposition avec la nouvelle présentation. Dans l'autre cas, il s'agit d'une élève infirmière exposée au PRO-DAFALGAN® avec set de transfert (mai 1999) en raison d'une fuite au niveau du bouchon. Cela signifie que le risque d'eczéma de contact est diminué avec les précautions actuelles mais qu'il n'est pas nul.

PROPACETAMOL MYLAN® a été mis à disposition en 2005 avec des sets de transfert dans un premier temps et port de gants obligatoire lors de prélèvement à la seringue. Malgré ces précautions, comme pour le PRO-DAFALGAN®, on note la survenue de cas d'eczéma. Quatre cas sont survenus à la suite de fuites lors de la reconstitution et dans un cas, une probable exposition aéroportée est rapportée. Les précautions d'emploi actuelles sont donc insuffisantes et pourraient être majorées avec port de gants à manchette, masque, lunettes. La reconstitution sous hotte aspirante, comme proposée par A.BARBAUD en 2004, pourrait être proposée.

Pour PERFALGAN®, les cas disponibles sont très succincts mais dans 4 cas, les infirmières ont été exposées soit à la suite d'un bris accidentel de bouteille (3 fois), soit à l'occasion d'un changement de perfusion.

Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection sont rapportées avec toutes les spécialités mais plus fréquemment avec les spécialités contenant du propacétamol.

D'après des études publiées (P. Lange Moller, 2005 ; I.Murat, 2005 ; J.Marty, 2005 ; R.S.Sinatra, 2005), la fréquence des effets indésirables locaux est supérieure pour le propacétamol injectable (de 38 à 49%) par rapport au paracétamol injectable (0 à 14,7%). A noter que la spécialité de paracétamol administrée est précisée seulement pour l'étude d'I.Murat (PERFALGAN®) mais non spécifiée pour les 3 autres études. On peut penser cependant, compte tenu des dates de publications qu'il s'agit également de Perfalgan. Aucune étude clinique utilisant Paracétamol Panpharma n'a été retrouvée. Les hypothèses évoquées pour expliquer les réactions sont le pH acide ainsi que l'hyperosmolarité de PROPACETAMOL MYLAN®. Aucune étude permettant d'étayer cette hypothèse n'a été retrouvée.

A noter que des cas ont été notifiés avec le PARACETAMOL PANPHARMA®. Ces signalements ont conduit le laboratoire, en accord avec l'Afssaps, à envoyer une lettre aux professionnels de santé en octobre 2008. Ce courrier avait pour objectif de rappeler que la durée de perfusion devait être de 15 minutes. Depuis aucun cas supplémentaire n'a été notifié aux CRPV et à la firme.

Sinatra relate également l'amélioration de quelques cas de réactions au site d'injection lors de la diminution de la vitesse de perfusion du propacétamol. Ceci a également été constaté dans 1 cas CRPV pour PERFALGAN®.

Thrombose

Le taux de notification est supérieur avec les spécialités contenant du propacétamol (PRO-DAFALGAN® et PROPACETAMOL MYLAN®), comparativement au PERFALGAN®.

Pour les 4 cas où PERFALGAN® a été administré, d'autres médicaments connus pour induire ce type d'effet sont présents dans 2 cas (CRPV) ; dans un cas, les autres médicaments administrés ne sont pas connus, et dans le dernier cas, leur voie d'administration est inconnue.

Concernant PROPACETAMOL MERCK®/ MYLAN®, dans 5 cas, aucun autre médicament connu pour induire des thromboses au site d'injection n'a été administré et aucun facteur de risque n'a été rapporté dans 2 cas (non précisé pour les 3 autres cas).

Ce risque de thrombose a été identifié lors de la demande de modification de l'information (DMI) de PRO-DAFALGAN® réalisée par le CRPV de Poitiers en 2004 ; une modification de l'information avait été proposée mais n'a pas été intégrée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) compte tenu de l'arrêt de commercialisation.

Embolies gazeuses

Les embolies gazeuses ont été rapportées seulement avec le PERFALGAN®, il s'agit d'un effet attendu compte tenu du conditionnement en verre. Dans 1 cas l'évolution a été fatale. Des mesures de minimisation du risque ont été mises en place par le laboratoire, en accord avec l'Afssaps, et une information figure dans le RCP à la rubrique « Mode d'administration ».

Etudes complémentaires :

- Mesure du pH des 3 spécialités :

Une mesure du pH de PROPACETAMOL MYLAN® 1 et 2g dilué dans des poches souples de NaCl 0,9%, de G5 et poche ECOFLAC® de NaCl, PERFALGAN® 500mg et 1g, PARACETAMOL PANPHARMA® 1g, des solutions de G5 et NaCl 0,9% a été effectuée dans le laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHU de Clermont-Ferrand. On constate que le pH du PROPACETAMOL MYLAN® est très inférieur au pH des autres solutions.

- Enquête téléphonique auprès des établissements ayant bénéficié de la nouvelle présentation de PROPACETAMOL MYLAN® sans set de transfert

56 questionnaires sur 79 ont été complétés. La nouvelle présentation de la spécialité sans set de transfert a été mise à disposition dans les établissements majoritairement à partir de janvier 2009 (quelques réponses à partir de septembre 2008) pour des raisons de référencement imposé ou de coût. 40 cliniques utilisaient auparavant du PERFALGAN® et 11 du PROPACETAMOL MYLAN® avec set de transfert.

L'information sur la manipulation du produit est délivrée dans les services pour 40 établissements sur 56, principalement par les laboratoires Mylan, puis par la pharmacie lors du référencement et à la suite du Fax d'alerte de l'Afssaps de mai 2009.

12 cliniques (sur 37 réponses reçues) ont rapporté des cas de douleur à l'injection (9), d'eczéma de contact (3), de veinite ou thrombose (2), et ont également constatées des fuites.

3- Conclusion

Les membres de la Commission nationale de pharmacovigilance s'étaient prononcés en faveur d'un retrait des AMM des spécialités de PROPACETAMOL MYLAN® (22 voix pour, 3 abstentions, 0 contre).

La Commission d'AMM se prononce à l'unanimité pour le retrait des AMM des spécialités de PROPACETAMOL MYLAN®.

METHADONE

Comme prévu lors de l'AMM, Réexamen du dossier Méthadone gélule, 1 an après le début de la commercialisation.

Présentation du bilan des données de pharmacovigilance (CRPV de Marseille), des données d'addictovigilance (CEIP-Addictovigilance de Marseille), des données de toxicovigilance (CAPTV de Marseille) et présentation des premiers résultats de l'étude Post-AMM mise en place par le laboratoire à la demande de l'Afssaps (Cellule PGR de l'Afssaps). Audition du laboratoire.

L'ensemble de ces données montre un bilan globalement positif et rassurant concernant les effets indésirables, les risques d'abus et de détournement et les risques d'intoxication. Il est rappelé que la commercialisation de la méthadone gélule est accompagnée depuis le début, par un Plan de Gestion des Risques (PGR) conséquent et qu'elle est encadrée par des conditions strictes de prescription et de délivrance.

Ce bilan à un an a également été examiné par la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP) du 23 juin 2009 et la CNPV du 7 juillet 2009. Compte tenu des données présentées, les deux commissions ont proposé d'assouplir les conditions de prescription et de délivrance de la méthadone gélule en appliquant le même cadre que pour la forme sirop : prescription initiale réservée aux médecins exerçant en Commission de la santé et de la sécurité du travail (CSST) ou aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes et renouvellement non restreint.

Après discussion, la Commission d'AMM propose également d'assouplir, mais dans une moindre mesure, les conditions de prescription et délivrance de la méthadone gélule : prescription initiale annuelle en CSST ou service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes (au lieu de semestrielle).

En effet, les ventes de gélules sont encore faibles comparées au sirop et un changement important des Conditions de Prescription et de Délivrance (CPD) semble prématuré.

Même si un biais de notification est probable en raison de la mise sur le marché récente de la forme gélule, des intoxications volontaires et des cas d'intoxications accidentelles chez l'enfant ont été rapportées de façon plus fréquente avec la forme gélule qu'avec la forme sirop. Une réflexion devrait avoir lieu dès maintenant de la part du laboratoire pour tenter de sécuriser encore plus le blister. Des premiers cas de tentative de détournement et de trafic ont été rapportés avec la forme gélule. En pharmacovigilance, quelques cas non graves de syndrome de sevrage ont été rapportés avec la forme gélule, mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer si ces cas sont liés à un problème de bioéquivalence entre la forme gélule et la forme sirop ou à une réaction psychologique du patient en réponse au changement de forme pharmaceutique.

Un recul plus important est donc nécessaire. Le dispositif de surveillance de la méthadone (sirop et gélule) assuré par les trois réseaux de vigilance et le laboratoire et coordonné par l'Afssaps doit être maintenu dans les mêmes conditions. La Commission d'AMM a souhaité un nouveau bilan dans 1 an.

DOSSIER T2A

"Référentiel de Bon Usage des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou"

- Synthèse des situations
- Relevé d'avis du GTOH du 18 Juin 2009 et du comité de qualification du 8 Juillet 2009

Aucune situation hors-AMM temporairement acceptable n'est identifiée.

La commission d'AMM n'a pas émis d'objection aux propositions de l'INCa.

VI 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.

ASPIRINE RATIOPHARM 500 mg, comprimé sécable
ASPIRINE RATIO 500 mg, comprimé Lab. RATIOPHARM
BETAFACT 50 UI/ml, poudre et solvant pour solution injectable Lab LFB-BIOMEDICAMENTS
CERTICAN 0.25mg, 0.5mg, 0.75 mg, 1.0 mg, comprimé
CERTICAN 0.25 mg, 1.0 mg comprimé dispersible Lab. NOVARTIS PHARMA
MIFEGYNE 200 mg, comprimés Lab. EXELGYN
LAMICTAL 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, comprimé
LAMICTAL 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, comprimé dispersible
LAMICSTART 25 mg, 50 mg, comprimé Lab. GLAXOSMITHKLINE
METFORMINE BIOSTABILEX 500 mg, comprimé pelliculé
METFORMINE BIOSTABILEX 850 mg, comprimé pelliculé Lab. SANDOZ
NORDITROPINE SIMPLEXX 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml, solution injectable en cartouche
NORDITROPINE NORDIFLEX 5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml, 15 mg/1,5 ml solution injectable en stylo prérempli Lab. Novo Nordisk
NORMOSANG 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Lab. ORPHAN EUROPE

SAIZEN 1.33mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable
SAIZEN 3.33mg/5ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose
SAIZEN 8mg/2.7ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose
SAIZEN CLICKEASY 8mg/1.37ml, poudre et solvant pour solution injectable en multidose Lab. MERCK SERONO
CIFLOX 100 mg/50 ml, solution pour perfusion Lab. BAYER SANTE
IRBESARTAN RATIOPHARM 75 mg, comprimé pelliculé
IRBESARTAN RATIOPHARM 150 mg, comprimé pelliculé
IRBESARTAN RATIOPHARM 300 mg, comprimé pelliculé Lab. RATIOPHARM (Allemagne)

IRINOTECAN SANDOZ 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Lab. SANDOZ
COZAAR 12.5 mg, comprimé pelliculé
COZAAR 50 mg, comprimé pelliculé
COZAAR 100 mg, comprimé pelliculé Lab. Merck Sharp & Dohme - Chibret
CRESTOR 5 mg, 10 mg, 20 mg, comprimé pelliculé
PROVISACOR 5 mg, 10 mg, 20 mg, comprimé pelliculé Lab. ASTRA ZENECA
FOSAMAX 70 mg, comprimé
FOSATROL 70 mg, comprimé Lab. MSD
GAMBROSOL TRIO 10, solution pour dialyse péritonéale
GAMBROSOL TRIO 40, solution pour dialyse péritonéale Lab. Gambro
GRANOCYTE 13 (13,4 Millions U.I./1 ml), poudre et solvant en seringue pré-remplie pour solution injectable ou pour perfusion
GRANOCYTE 13 Millions UI, poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion
GRANOCYTE 34 (33,6 Millions U.I./1 ml), poudre et solvant pour solution injectable ou pour perfusion
GRANOCYTE 34 Millions UI, poudre et solvant en seringue pré-remplie pour solution injectable ou pour perfusion Lab. CHUGAI Sanofi-Adventis
HEXAPHLOGIN 15 mg/ 1.5ml, solution injectable Lab. BOEHRINGER INGELHEIM
HYPNOVEL 1mg/ml, solution injectable
HYPNOVEL 5mg/ml, solution injectable Lab. ROCHE
INEGY 10mg/10mg, 10mg/20mg, 10mg/40mg, comprimé
VYTORIN 10mg/10mg, 10mg/20mg, 10mg/40mg, comprimé Lab MSD
INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant Lab. ASTRA ZENECA
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
JASMINELLE 0.02 mg/3 mg, comprimé pelliculé
BELANETTE 0.02 mg/3 mg, comprimé pelliculé
JASMINELLECONTINU 0.02 mg/3 mg, comprimé pelliculé Lab. BAYER

MOBIC 7,5 mg, comprimé
MOBIC 15 mg, comprimé sécable
MOBIC 7.5 mg, 15 mg, suppositoire
MOBIC 15 mg/ 1.5ml, solution injectable Lab. BOEHRINGER INGELHEIM
MOTEC 7,5 mg, comprimé
MOTEC 15 mg, comprimé sécable Lab. BOEHRINGER INGELHEIM
METFORMINE MYLAN 500 mg, 850 mg, 1000 mg, comprimé dispersible Lab. MERCK
NICORETTE MICROTAB 2 MG, 4 mg, comprimé sublingual Lab. McNEIL
OMACOR 1000mg, capsule molle Lab. Pronova Biocare
PERINDOPRIL RATIOPHARM 2 mg, comprimé
PERINDOPRIL RATIOPHARM 4 mg, comprimé sécable Lab. RATIOPHARM
SINGULAIR 10 mg, 5 mg, comprimé
SINGULAIR 4 mg, comprimé à croquer
SINGULAIR 4 mg, granulés Lab. MERCK SHARP & DOHME CHIBRET
SPIRIVA 18 µg/dose, poudre pour inhalation Lab. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
ULTIVA 1mg, 2mg, 5mg, poudre pour solution injectable ou perfusion (IV) Lab. GLAXOSMITHKLINE
VENLAFAXINE TEVA 25 mg, 50 mg, comprimé Lab. TEVA SANTE
YAZ 0.02mg/3 mg, comprimé pelliculé
ETHINYL ESTRADIOL DROSPIRENONE BAYER 0.02mg/3 mg, comprimé pelliculé Lab. BAYER
XALACOM, collyre en solution Lab. Pharmacia & Upjohn Sweden AB
FOSINOPRIL RANBAXY, 10 mg, comprimé sécable
FOSINOPRIL RANBAXY, 20 mg, comprimé Lab. RANBAXY
LOSARTAN- HYDROCHLOROTHIAZIDE WINTHROP LAB 50 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé
LOSARTAN- HYDROCHLOROTHIAZIDE WINTHROP LAB 100 mg/12,5mg, comprimé pelliculé
LOSARTAN- HYDROCHLOROTHIAZIDE WINTHROP LAB 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé
LOSARTAN WINTHROP LAB 12,5 mg, comprimé pelliculé
LOSARTAN WINTHROP LAB 50 mg, comprimé pelliculé sécable
LOSARTAN WINTHROP LAB 100 mg, comprimé pelliculé Sécable LabMSD
LOSARTAN KRKA 12,5 mg, comprimé pelliculé
LOSARTAN KRKA 25 mg, comprimé pelliculé sécable
LOSARTAN KRKA 50 mg, comprimé pelliculé
LOSARTAN KRKA 100 mg, comprimé pelliculé Lab. KRKA
TRANDOLAPRIL ARROW 0,5 mg, gélule
TRANDOLAPRIL ARROW 2 mg, gélule
TRANDOLAPRIL ARROW 4 mg, gélule Lab. ARROW GENERIQUES
CAMPTO 40 mg/2 ml, solution à diluer pour perfusion (IV)
CAMPTO 100 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion (IV) Lab. Pfizer
ELOXATINE 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
ELOXATINE 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
OXALIPLATINE DAKOKTA PHARM 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
OXALIPLATINE DAKOKTA PHARM 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
OXALIPLATINE WINTHROP 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
OXALIPLATINE WINTHROP 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
EPREX 2000 UI/0,5 ml, solution injectable en flacon
EPREX 4000 UI/ml, solution injectable en flacon
EPREX 10000 UI/ml, solution injectable en flacon
EPREX 2000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
EPREX 4000 UI/0,5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie
EPREX 10000 UI/ml, solution injectable en seringue pré-remplie
EPREX 40000 UI/ml, solution injectable en flacon
EPREX 40000 UI/ml, solution injectable en seringue pré-remplie

MENINGITEC, suspension injectable en seringue préremplie
vaccin méningococcique du sérotype C oligosidique conjugué (adsorbé)
MENJUGATEKIT, poudre et solvant en seringue préremplie pour solution injectable vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué (adsorbé)
MENJUGATEKIT, poudre et solvant en seringue préremplie pour solution injectable vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué (adsorbé)

INFANRIXETETRA, poudre et solvant pour solution injectable - Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire adsorbés, poliomyélitique inactivé

RELENZA 5 mg/dose, poudre pour inhalation Lab. GlaxoSmithKline

TICOVAC ADULTE 0,5 ml, suspension injectable en seringue préremplie

TICOVAC ENFANT 0,25 ml, suspension injectable en seringue préremplie

MUTAGRIP, suspension injectable seringue préremplie

vaccin grippal inactivé à virion fragmenté

Lab. Sanofi Pasteur MSD

VAXIGRIP, suspension injectable seringue préremplie

vaccin grippal inactivé à virion fragmenté

VAXIGRIP ENFANTS, suspension injectable seringue préremplie

vaccin grippal inactivé à virion fragmenté

VAXIGRIP, suspension injectable

vaccin grippal inactivé à virion fragmenté

Lab. Sanofi Pasteur Proc : PRM Dde : DMI Avis : AF

ARBITRAGE - ARTICLE 30 :

CIPROFLOXACINE

UNIFLOX comprimé pelliculé sécable (Lab. BAYER PHARMA SA)

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

VII PROCEDURE DECENTRALISEE

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

COVERAM 5mg/5mg, 5mg/10mg, 10mg/5mg, 10mg/10mg, comprimé

PERINDOPRIL ARGININE- AMLODIPINE SERVIER 5mg/5mg, 5mg/10mg 10mg/5mg, 10mg/10mg, comprimé

PERINDOPRIL ARGININE- AMLODIPINE BIOPHARMA 5mg/5mg, comprimé

PERINDOPRIL ARGININE- AMLODIPINE BIOPHARMA 5mg/10mg, 10mg/5mg, 10mg/10mg comprimé Lab. SERVIER

PRETERAX 2 mg/0,625 mg, comprimé

PRELECTAL 2 mg/0,625 mg, comprimé sécable

BIPRETERAX 4 mg/1,25 mg, comprimé

BIPRELECTAL 4 mg/1,25 mg, comprimé Lab. SERVIER

TOCTINO 10 mg, capsule molle

TOCTINO 30 mg, capsule molle -Basilea Pharm

Valsartan-Hydrochlorothiazide TEVA 160 mg/12.5 mg, comprimé pelliculé

Valsartan-Hydrochlorothiazide TEVA 80mg/12.5 mg, comprimé pelliculé

Valsartan-Hydrochlorothiazide TEVA 160 mg/25 mg, comprimé pelliculé Lab. TEVA Classics

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

LEVODOPA BENSERAZIDE TEVA 100 mg/25 mg, 200 mg/50 mg, comprimé Lab. TEVA CLASSICS

NEBIVOLOL TEVA 5 mg comprimé quadrisécable Lab. TEVA

ROPINROLE ARROW 0,25 mg, 0,5 mg 1 mg, 2 mg, 5 mg, comprimé pelliculé Lab. ARROW GENERIQUES

VALSARTAN TEVA 40 mg, comprimé pelliculé sécable

VALSARTAN TEVA 80 mg, 160 mg, comprimé pelliculé Lab. TEVA CLASSIC

MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE 250 mg, gélule Lab. ACCORD HEALTHCARE (Royaume-Uni) Limited

MYCOPHENOLATE MOFETIL INTAS PHARMACEUTICALS 250 mg, gélule Lab. INTAS PHARMACEUTICALS

IRINOTECAN MEDAC 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion Lab. MEDAC (Allemagne)

BLEOMYCINE TEVA 15 000 UI, poudre pour solution injectable Lab. TEVA SANTE

GEMCITABINE EG 38 mg/ ml, solution à diluer pour perfusion Lab. EG

GEMCITABINE GNR 200 mg, GNR 1000 mg, poudre pour solution pour perfusion GNR / sandoz

MOMETASONE GLENMARK GENERICS 0,1 mg/g, pommade Lab. GLENMARK GENERICS LIMITED

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

COMMISSION D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

Reunion N° 465 Du 16 juillet 2009

FEUILLE D'EMARGEMENT

PRESIDENT : **M. Daniel VITTECOQ**

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

MEMBRES

Titulaires

ARMENGAUD Didier
BARRE Jérôme
BONGRAND Marie-Claude
COHEN Robert
DIQUET Bertrand
DOUCET Jean
JACQUOT Christian
MAINCENT Philippe
MARZIN Daniel
OUSTRIN Jean
REVEILLAUD Olivier
RICHE Christian

Suppléants

BARDIN Thomas
BERNADOU Jean
LEGRAIN Sylvie
TALBOT Jean-Noel
VEYSSIER Pierre
WARNET Jean-Michel

DIRECTEUR GENERAL DE L'AFSSAPS OU SON REPRESENTANT

M. LECHAT Philippe

LE REPRESENTANT DU DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE :

Mme DELOFFRE-MATHIEU

HAS

Mme Valérie IZARD

Mme Michèle JOYON

INVITES

Leem

Mme JOUAN-FLAHAUT Chrystel

Mme CARPENTIER Anne

Expert

M. De HARO Luc

Laboratoire Bouchara Recordati

M. KIN