Propositions de la commission d'AMM - Séance du jeudi 3 mars 2011 - Communiqué

04/03/2011

Au cours de la séance du 3 mars 2011, la commission d'AMM a notamment examiné les trois dossiers suivants :

- Clorazépate dipotassique / acépromazine / acéprométazine (Noctran)
- Pholcodine (médicaments antitussifs)
- Nimésulide (Nexen et génériques)

La commission nationale de pharmacovigilance s'est en parallèle réunie en début de matinée, puis a rejoint la commission d'AMM. Ces trois dossiers ont fait l'objet d'un temps d'échanges élargi entre la commission d'AMM et la commission de pharmacovigilance. Ces débats entre les deux commissions ont eu lieu après l'audition formelle de trois firmes pharmaceutiques. A l'issue de ces débats élargis et contradictoires, la commission d'AMM a émis son avis à l'Afssaps. Après information des firmes concernées, les avis de la commission sur ces trois dossiers sont rendus publics.

Clorazépate dipotassique / acépromazine / acéprométazine (Noctran)

Le Noctran est un médicament hypnotique et sédatif comprenant trois substances différentes : une benzodiazépine (le clorazépate dipotassique) et deux phénothiazines (l'acépromazine et l'acéprométazine). Ce médicament n'est commercialisé qu'en France (AMM depuis 1988). Il est indiqué dans les troubles sévères du sommeil, en cas d'insomnie occasionnelle ou d'insomnie transitoire.
La commission d'AMM a reconsidéré le bénéfice/risque de ce médicament et a voté contre son maintien sur le marché, notamment pour les raisons suivantes :

- L'association des 3 principes actifs n'a pas démontré son intérêt en termes de bénéfice par rapport à un seul principe actif à dose adaptée
- Les données fournies mettent en évidence une importante utilisation chronique du Noctran, ce qui est contraire aux indications de l'AMM qui limitent la durée du traitement à quatre semaines, avec un risque potentiel non négligeable d'effets indésirables cumulés liés à l'association de ces trois principes actifs
- L'utilisation chronique du Noctran concerne en majorité la population âgée de 65 ans ou plus, recevant le plus souvent plusieurs médicaments, et pour laquelle le Noctran continue à être prescrit majoritairement à la dose de 10 mg/j, alors que la posologie recommandée dans cette population est de 5 mg par jour
- En dehors des surdosages volontaires, les effets indésirables graves le plus souvent notifiés avec Noctran sont des effets neurologiques et psychiatriques, en majorité confusion mentale, somnolence, syndrome parkinsonien. Des chutes, pouvant avoir des conséquences graves dans cette population, sont également rapportées.
- Les données montrent par ailleurs que Noctran est utilisé, le plus souvent avec d'autres médicaments, dans le cadre de surdosages volontaires.

La Commission d'AMM recommande d'informer les prescripteurs, les pharmaciens et les patients sur les modalités d'arrêt progressif du traitement en raison du phénomène de sevrage, ainsi que sur les possibilités de substitution.
La décision finale, qui sera prise par le directeur général de l'Afssaps, interviendra à l'issue du recueil et de l'analyse des observations du laboratoire concerné à l'égard de la décision envisagée (procédure contradictoire)..

Pholcodine (médicaments antitussifs)

La pholcodine est une substance active utilisée dans le traitement de courte durée des toux sèches et des toux d'irritation (toux non productive gênante), en France depuis la fin des années 1960. Les médicaments à base de pholcodine peuvent être obtenus sans ordonnance dans les pharmacies.

Les médicaments contenant de la pholcodine utilisés par voie orale font actuellement l'objet d'une procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice/risque. Cette réévaluation a été demandée par la France le 28 janvier 2011. Elle fait suite à la publication d'une étude scandinave qui suggère un lien entre la prise de pholcodine et une réaction allergique aux curares, rare mais grave lors d'anesthésies.

Les données de pharmacovigilance française semblent mettre en évidence une augmentation du nombre de chocs anaphylactiques dus aux curares tandis que la consommation de médicaments à base de pholcodine paraît plus importante.

La survenue d'une forte réaction allergique (choc anaphylactique) à un curare, sans pour autant que le patient ait déjà été en contact avec cette substance, suppose néanmoins qu'il ait été sensibilisé par une substance chimiquement proche. Plusieurs substances pouvant jouer le rôle de « sensibilisant aux curares » ont été identifiées, dont la pholcodine.

Dans l'attente des conclusions européennes, prévues pour juillet 2011, la commission recommande d'une part, l'organisation d'une réunion d'experts en anesthésie-réanimation et en allergologie afin d'approfondir l'analyse des données disponibles et d'autre part, d'examiner l'opportunité de modifier les conditions de délivrance des médicaments concernés.

Nimésulide (Nexen et génériques)

Le nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) non sélectif, autorisé en France depuis 1995 et commercialisé notamment sous le nom de Nexen depuis 1998. Il existe par ailleurs des médicaments génériques.

Le nimesulide est indiqué dans le traitement de la douleur aiguë, le traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse et des dysménorrhées primaires. Cet anti-inflammatoire est sous observation étroite en raison d'un non respect du bon usage et du risque d'effets indésirables hépatiques.

Les médicaments contenant du nimesulide utilisés par voie orale font actuellement l'objet d'une procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice / risque dont le prochain examen est prévu en mai 2011. Cette réévaluation a été demandée par la Commission Européenne à la fin de l'année 2009 au vu des risques d'effets indésirables hépatiques et dans le contexte d'alternatives thérapeutiques dans les indications mentionnées.

La commission d'AMM a souhaité faire le point sur les dernières données de pharmacovigilance et sur les résultats intermédiaires de l'étude de pharmaco-épidémiologie concernant l'évaluation de la sécurité hépatique (SALT-I).

La commission propose de revoir le dossier dès l'avis européen imminent, attendu pour mai 2011, qui clôturera la réévaluation européenne.

La commission d'AMM prend acte de la diffusion rapide d'une information en direction des prescripteurs spécifiant le risque d'effets indésirables hépatiques favorisé par le non respect des règles de bon usage.

Contacts : presse@afssaps.sante.fr
Axelle de Franssu – 01 55 87 30 33 / Magali Rodde – 01 55 87 30 22