

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.