

Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie,
endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie
Pôle "Endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie"

Direction des affaires juridiques et réglementaires
Pôle réglementaire

N/Réf. : VNL7420 / CIS 6 498 643 1

DECISION

portant suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

PNEUMOREL 0,2 POUR CENT, sirop

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE

Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, notamment les articles 107 *decies* et suivants ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L. 5121-9, L. 5121-20, R. 5121-21 et suivants et R. 5121-157 ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée le 14 mai 1973, validée le 8 décembre 1993, modifiée ;

Vu l'avis du Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh) en date du 21 novembre 2018, adoptant le rapport d'évaluation du Comité européen de l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) du 5 novembre 2018 et demandant aux Laboratoires Servier de conduire une étude non clinique portant sur les canaux potassiques hERG avec le fenspiride et de discuter l'impact des résultats sur le rapport bénéfice/risque de ce médicament et/ou la nécessité de mettre en œuvre une étude clinique complémentaire ;

Vu la lettre des Laboratoires Servier en date du 29 janvier 2019, accompagnant les résultats de deux études expérimentales non cliniques et informant l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de leur intention de retirer les deux spécialités PNEUMOREL 80 mg, comprimé enrobé et PNEUMOREL 0.2 POUR CENT, sirop du marché mondial et ce, compte tenu notamment d'un rapport bénéfice/risque du fenspiride désormais défavorable, du caractère non indispensable de ces médicaments et de l'existence d'alternatives thérapeutiques ;

Vu la lettre de l'ANSM en date du 4 février 2019 informant en conséquence les Laboratoires Servier de son intention de procéder à la suspension de l'AMM de la spécialité concernée à titre conservatoire et d'engager une procédure d'urgence de l'Union en application des dispositions des articles 107 *decies* et suivants de la directive précitée, et l'invitant à présenter ses observations ;

Vu les observations présentées par les Laboratoires Servier en date du 4 février 2019 lors de leur audition par conférence téléphonique et confirmées par message électronique le 5 février 2019, lesquelles n'apportent pas d'élément susceptible de remettre en cause le sens de la décision envisagée ;

Considérant le principe général de prééminence de la protection de la santé publique énoncé par le second considérant de la directive 2001/83/CE précitée ;

Considérant que dans l'attente qu'une décision définitive ne soit prise à l'issue de la procédure d'urgence de l'Union, les autorités nationales peuvent, lorsqu'une action urgente est nécessaire pour protéger la santé publique, suspendre à titre conservatoire l'AMM de la spécialité concernée et en interdire l'utilisation sur leur territoire ;

Considérant qu'aux termes des articles L. 5121-9 et R. 5121-47 du code de la santé publique, l'AMM peut être suspendue notamment lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, sa sécurité ou son efficacité n'est pas considérée comme favorable ;

Considérant que les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont de signification qu'appréciées en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament ;

Considérant que l'exigence d'une évaluation du rapport bénéfice/risque présenté par un médicament ne vise pas exclusivement l'octroi de l'AMM, mais implique une évaluation continue, et notamment dans le cadre d'une procédure de suspension ou de retrait d'AMM ;

Considérant en l'espèce qu'à la suite de l'évaluation du dernier rapport périodique actualisé de sécurité du fenspiride par le PRAC, portant sur la période du 9 avril 2017 au 8 avril 2018, il a été demandé aux Laboratoires Servier de conduire une étude non clinique sur le canal potassique hERG et d'établir les conséquences cliniques des résultats observés sur le rythme cardiaque. En effet, lors de cette évaluation, de rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsade de pointes ont été rapportés et analysés. Ces rares cas de pharmacovigilance décrivaient pour la plupart des facteurs confondants incluant l'administration de médicaments concomitants connus pour allonger l'intervalle QT ou d'autres facteurs de risque (tels que surdosage, dyskaliémie, syndrome de QT long congénital..). Néanmoins, pour certains d'entre eux étaient évoquées une chronologie suggestive d'un possible rôle du fenspiride dans la survenue de l'effet indésirable, et/ou l'absence d'étiologie différentielle claire ou d'autres médicaments suspects. Dans ce contexte, un potentiel effet du fenspiride sur l'allongement de l'intervalle QT chez l'Homme ne pouvait être exclu, nécessitant d'investiguer d'avantage ce signal ;

Considérant les résultats des deux études non cliniques réalisées par les Laboratoires Servier à la demande du CMDh, mettant en évidence un blocage des canaux potassiques hERG par le fenspiride, ainsi qu'une prolongation de l'intervalle QT sur les cœurs isolés de cobayes, avec une faible marge de sécurité ;

Considérant au vu de ces résultats, que la réalisation d'une étude clinique impliquant la personne humaine, à la posologie autorisée du fenspiride, conduirait très probablement à des conclusions similaires et exposerait les patients à des risques injustifiés ;

Considérant que la sortie de l'arsenal thérapeutique de la spécialité précitée n'est pas de nature à occasionner une difficulté dans la prise en charge thérapeutique des signes fonctionnels (toux et expectoration) au cours des bronchopneumopathies, ou une perte de chance pour les patients ;

Considérant en conséquence que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique n'est plus considérée comme favorable, les effets thérapeutiques attendus ne permettant plus de contrebalancer les risques de trouble du rythme cardiaque auxquels les patients (adultes et enfants) peuvent être exposés lors de son administration ;

Considérant que ce médicament est également autorisé et disponible dans d'autres Etats membres de l'Union, dans des indications thérapeutique similaires ;

Considérant qu'il y a donc lieu, au vu de l'ensemble de ces éléments, de suspendre à titre conservatoire l'AMM de la spécialité précitée et d'engager la procédure d'urgence de l'Union prévue aux articles 107 *decies* et suivants de la directive 201/83/CE précitée . En l'état des connaissances acquises à ce jour, une telle mesure est rendue nécessaire et urgente au regard de l'objectif de protection de la santé publique ;

DECIDE :

ARTICLE 1^{er}

L'autorisation de mise sur le marché octroyée pour la spécialité pharmaceutique :

PNEUMOREL 0,2 POUR CENT, sirop,

dont le titulaire est Les Laboratoires Servier,

est suspendue sous toutes ses présentations.

ARTICLE 2

Le titulaire doit prendre toutes dispositions, notamment auprès des détenteurs de stocks, en vue de faire cesser la délivrance au public de la spécialité précitée et de procéder à un rappel des lots concernés.

ARTICLE 3

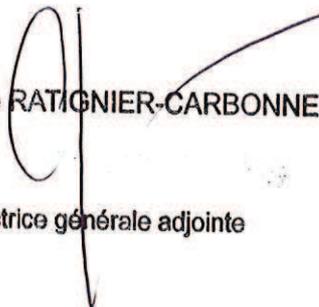
Conformément au 3^{ème} alinéa de l'article L. 5124-11 du code de la santé publique, l'exportation de la spécialité est interdite.

ARTICLE 4

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait le

08 FEV. 2019

Dr Christelle  RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale adjointe