

Numero unique de document : GT282014041
Date document 28/06/2014
Direction : Evaluation
Pôle : Clinique AMM
Personnes en charge : Antoine. SAWAYA / L. Badis BENSaad

GT 28 Médicaments de Prescription Médicale Facultative

N° 2014-04

Séance du 03 juillet 2014 de 10h à 13h en salle A015

Programme de séance		
	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Adoption du CR du GT282014-03	Pour adoption
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	TElFAST 120 mg, comprimé pelliculé	Pour discussion
2.2	DESLOrATADINE MYLAN GENeRIQUES 5 mg, comprimé pelliculé	Pour discussion
2.3	LYSOPAINe MIEL CITRON SANS SUCRE / LYSOPAINe FRAISE GIVRee SANS SUCRE comprimé à sucer édulcoré au sorbitol et à la saccharine	Pour discussion
2.4	HEXALYSE comprimé à sucer	Pour discussion
2.5	ALMACALM CITRON MAL DE GORGE SANS SUCRE 5 mg / 1 mg, comprimé à sucer ALMACALM MENTHOL MAL DE GORGE SANS SUCRE 5 mg / 1 mg, comprimé à sucer ALMACALM CITRON MAL DE GORGE SANS SUCRE 20 mg / 5 mg / 10 ml, solution pour pulvérisation buccale ALMACALM MENTHOL MAL DE GORGE SANS SUCRE 20 mg / 5 mg / 10 ml, solution pour pulvérisation buccale	Pour discussion
2.6	COLLUDOL, solution pour pulvérisation buccale en flacon pressurisé	Pour discussion
2.7	DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable	Pour discussion
3.	Tour de Table	

	Nom du dossier	TELFAST 120 mg, comprimé pelliculé
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Dans le cadre d'une demande de modification du dossier d'AMM concernant les conditions de prescription et de délivrance de leur spécialité **TELFAST 120 mg, comprimé pelliculé**, le laboratoire SANOFI AVENTIS sollicite une exonération de la liste des substances vénéneuses du **chlorhydrate de fexofenadine dosé à 120 mg** afin que cette spécialité ne soit plus soumise à prescription médicale obligatoire (PMO).

La demande de délistage concerne un conditionnement en **boîte de 7 comprimés**. Ce dernier est présenté par le laboratoire comme cohérent pour une utilisation autonome du produit par les patients car adapté à un traitement de courte durée par rapport à la posologie enregistrée, à savoir un comprimé par jour.

TELFAST 120 mg, comprimé pelliculé est un antihistaminique H1, indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

En effet, Le chlorhydrate de fexofenadine est un métabolite actif de la terfénadine, qui se présente comme un antihistaminique d'action rapide et prolongée, agissant sélectivement sur les récepteurs H1 périphériques et dénué d'effets sédatifs et anticholinergiques à la posologie recommandée.

La fexofenadine 120 mg a été commercialisée pour la première fois au royaume uni en 1996. Contrairement à plusieurs pays de l'UE où l'AMM de la spécialité a été octroyée via une procédure de reconnaissance mutuelle, la fexofenadine 120 mg a obtenu une AMM en France via une procédure nationale.

Par ailleurs, une présentation pédiatrique existe, il s'agit de fexofenadine en comprimés de 30 mg, indiquée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. Cette dernière a obtenu une AMM nationale en France.

1. Données cliniques :

- **PK :**

la fexofenadine est rapidement absorbée et le Tmax est atteint environ 1 à 3 heures après la prise. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 60 à 70 %. La fexofenadine est très faiblement métabolisée puisqu'elle est la substance principale identifiée dans les urines et les fèces. Son temps de demi-vie d'élimination terminale est compris entre 11 et 15 heures après administration répétée. Les paramètres pharmacocinétiques de la fexofenadine après administration unique et répétée sont linéaires pour des doses quotidiennes comprises entre 40 et 240 mg. L'élimination se fait essentiellement par voie biliaire et 10 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

- **Efficacité / Sécurité d'emploi**

Trois études cliniques pivots de phase III incluant le dosage 120 mg ont été réalisées dans le cadre de la demande d'AMM pour le traitement des rhinites allergiques saisonnières (SAR : SEASONAL ALLERGIC RHINITIS) : 2 double-blind, randomized, parallel group comparative efficacy and safety study of two dosage strengths of fexofenadine versus placebo / A double blind, randomized, placebo-controlled parallel study comparing the efficacy and safety of two dosage strengths of fexofenadine (120 mg and 180 mg once a day) versus cetirizine (10 mg once a day).

Ces études ont permis de démontrer l'efficacité de la fexofenadine dans le traitement des SAR avec une supériorité statistiquement significative des bras de fexofenadine dosées à 120 mg et 180 mg par rapport au placebo.

Les données de tolérance de ces études ne mettent pas en évidence des risques accrus d'effets indésirables liés à l'utilisation de la fexofenadine

- **Données de tolérance post-marketing :**

Par ailleurs, les données de sécurité d'emploi issues de l'expérience post-marketing ne mettent pas en avant d'effets indésirables sérieux (nausées, diarrhées, palpitation, mal de tête, réactions allergiques cutanées...)

- **Données d'utilisation en PMF :**

Ces données d'utilisation collectées au niveau des pays où la fexofenadine est déjà commercialisée en PMF (Australia, New Zealand, Canada, Russia, Ukraine, South Africa) démontrent que le nombre d'effets indésirables reste très faible. De même que pour les données post-marketing, la majorité des effets indésirables rapportés sont considérés comme non sérieux (nausées, allergies cutanées (rougeurs, urticaires), vertiges...). Ces effets sont en ligne avec le profil de la molécule.

2. Contexte :

- **Demande initiale et mesure d'instruction:**

Une première demande d'exonération a été déposée en 2012. Cette demande a soulevé des objections de la part de l'agence. En effet, après examen, il s'est avéré que les données versées étaient insuffisantes concernant l'analyse des éventuels risques cardiovasculaires liés à l'utilisation de la fexofenadine.

En effet, le rôle de la fexofenadine dans la survenue d'effets indésirables cardio-vasculaires graves tels que des bradycardies ou un allongement du segment QT ne peuvent être exclus. A l'époque, ces effets faisaient l'objet d'un suivi européen dans l'évaluation des rapports périodiques de sécurité d'emploi, en particulier basé sur le rapport de l'agence UK.

- **Réponse du laboratoire à la mesure d'instruction :**

Le laboratoire a déposé une réponse (décembre 2013) incluant notamment une analyse des événements cardio-vasculaires lors d'un traitement avec la fexofenadine. Ainsi, il a procédé à la revue des données de tolérance liées aux risques cardio-vasculaires couvrant la période de 2003 à 2013. Selon ce rapport, la majorité des cas rapportés n'étaient pas liés à l'utilisation de la fexofenadine mais plutôt aux pathologies cardiaques sous-jacentes et à l'administration concomitante de molécules qui allongeraient le QT.

Les données de commercialisation indiquent que sur l'utilisation d'environ 30 millions de boîtes (depuis 1996), le taux estimé d'effets cardiovasculaires serait de 0,107/100.000 patients/an. Par ailleurs, ces données n'établissent pas de lien de causalité évident entre l'utilisation de la fexofenadine et l'apparition d'effets cardiovasculaires.

Les données précliniques et cliniques obtenues durant la phase de développement du produit (études pivots + études de tolérance à long terme) ne mettent pas non plus en évidence d'éventuels effets sur le QTc

De plus, les bases de données de la FDA et de l'OMS ne permettent d'établir aucun lien de causalité entre l'utilisation de la fexofenadine seule ou en association avec pseudoéphédrine et les risques d'atteinte cardiovasculaire.

- **Conclusions du Rapport du CRPV de Nice :**

Les éléments apportés par le laboratoire laissent penser que le produit bloque faiblement les canaux potassiques et n'a aucun effet dans la population en général, mais pourrait avoir un effet de prolongation en cas de surdosage chez des sujets sensibilisés ou porteurs de facteurs de risque très spécifiques.

Malgré la notoriété positive dont bénéficie le produit, les cas d'effets indésirables cardiovasculaires sont rares et ne permettent pas de bloquer le délistage de la fexofénadine. Le bénéfice/risque du médicament est largement conservé en cas de PMF

Néanmoins, si pour d'autres raisons, des données complémentaires sont à demander au laboratoire avant d'accepter le délistage, il serait intéressant de demander la réalisation d'une étude prospective de type ICH E14 à la dose de 180 mg avec une mesure du « largest time matched difference » entre H5 et H8 (afin de vérifier la réalité de la prolongation mesurée par *Falgun et al. Indian J Pharmacol 2010*).

De même, dans tous les cas le RCP devra mentionner clairement les précautions d'emploi concernant les patients se sachant porteurs d'un syndrome du long QT congénital.

Par ailleurs, les antihistaminiques disponibles en PMF pour soulager les patients souffrant de rhinite allergique sont les antihistaminiques H1 oraux anticholinergiques (dits de 1ère génération) comme la prométazine (Phenergan), la dexchlorphéniramine (Polaramine), la bromphéniramine (Dimégan), la cyproheptadine (Periactine) et l'isothipendyl (Histapaisyl) ainsi que les antihistaminiques H1 oraux non anticholinergiques (dits de 2ème génération) avec la cétirizine et la loratadine. Ces deux dernières sont d'ailleurs disponibles en libre accès en officine.

Question posée

La demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses du **chlorhydrate de fexofenadine, par voie orale**, en dose limite **par unité de prise de 120 mg** et pour une

présentation correspondant à une **quantité maximale de substance active remise au public de 840 mg**, est-elle acceptable ?

Dossier 2

Nom du dossier	DESLORATADINE MYLAN GENERIQUES 5 mg, comprimé pelliculé
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le Laboratoire MYLAN sollicite une demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses pour leur spécialité **DESLORATADINE MYLAN PHARMA 5 mg comprimé pelliculé**, générique de la spécialité AERIUS 5 mg, comprimé pelliculé, afin que cette spécialité ne soit plus soumise à prescription médicale obligatoire (PMO).

La demande de délistage concerne le conditionnement en **boîte de 7 comprimés**, correspondant à une quantité maximale de substance remise au public de 35 mg.

DESLORATADINE MYLAN GENERIQUES 5mg, comprimé pelliculé est indiquée dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique et de l'urticaire. La posologie recommandée est de 1 comprimé une fois par jour.

Néanmoins, l'indication thérapeutique revendiquée dans le cadre de la PMF se restreint au traitement symptomatique de la rhinite allergique.

La desloratadine est le principal métabolite actif de la loratadine. Il s'agit d'un antihistaminique non sédatif de 2^{ème} génération, commercialisée comme antiallergique dans le traitement de la rhinite allergique et de l'urticaire.

Pour rappel, les antihistaminiques disponibles en PMF pour soulager les patients souffrant de rhinite allergique sont les antihistaminiques H1 oraux anticholinergiques (dits de 1^{ère} génération) comme la prométazine (Phenergan), la dexchlorphéniramine (Polaramine), la bromphéniramine (Dimégan), la cyproheptadine (Periactine) et l'isothipendyl (Histapaisyl) ainsi que les antihistaminiques H1 oraux non anticholinergiques (dits de 2^{ème} génération) avec la cétirizine et la loratadine. Ces deux dernières sont d'ailleurs disponibles en libre accès en officine.

1. Données d'utilisation / argumentation:

- Les antihistaminiques H1 sont utilisés depuis plus de 40 ans dans le monde entier. Il s'agit de produits ayant un rapport bénéfice/risque tout à fait favorable. En France, plus de 3 millions de boîtes de loratadine et 12 millions de boîtes de desloratadine sont vendus par an.

- Deux antihistaminiques H1 de 2^{ème} génération sont actuellement disponibles en automédication dans le traitement de la rhinite allergique en France, la cétirizine depuis 1998 et la loratadine depuis 2006.

- Ces antihistaminiques H1 de 2^{ème} génération constituent une classe thérapeutique très bien tolérée. Ils sont moins sédatifs et dépourvus d'effets anticholinergiques comparativement aux antihistaminiques H1 de 1^{ère} génération. La desloratadine est également dépourvue d'effets cardiaques.

- Le laboratoire propose d'adapter les informations libellées dans les annexes à un usage en PMF

2. Données cliniques :

- L'efficacité et la sécurité de la desloratadine dans le traitement de la rhinite allergique ont été clairement établies dans plusieurs études randomisées en double aveugle contre placebo. Dans ces études, le traitement par 5 mg/jour de desloratadine en prise unique a diminué de façon significative les symptômes de la rhinite allergique notamment la rhinorrhée, les éternuements, le prurit nasal et la congestion nasale ainsi que les symptômes oculaires tels que larmoiement, conjonctivite, prurit oculaire. L'effet est observé dès le premier jour de traitement. La tolérance a été bonne et comparable à celle du placebo dans toutes les études. Les méta-analyses ont confirmé ces résultats.

- Les données de pharmacovigilance sur la loratadine montrent une incidence des événements indésirables de 0,06 pour 100 000 jours de traitement.

- Il n'y a pas de risque d'usage abusif et aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec la loratadine.

- Bien que la desloratadine ne soit pas recommandée pendant la grossesse, les données animales, cliniques et de pharmacovigilance sur la desloratadine et sur la loratadine sont rassurantes et la prise du produit par inadvertance au cours de la grossesse ne présenterait pas de risque majeur pour le fœtus.

- Les contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi sont très peu nombreuses, limitées essentiellement à l'hypersensibilité au produit. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique.

Les conclusions du Rapport du CRPV de Nice seront présentées en séance.

Question posée

La demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses de la **desloratadine, par voie orale, en dose limite par unité de prise de 5 mg** et pour une **présentation** correspondant à une **quantité maximale de substance active remise au public de 35 mg**, est-elle acceptable ?

Dossier 3

Nom du dossier	LYSOPAINE MIEL CITRON SANS SUCRE / LYSOPAINE FRAISE GIVREE SANS SUCRE comprimé à sucer édulcoré au sorbitol et à la saccharine
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE avait déposé deux demandes d'AMM dans le cadre de la mesure «Médicaments de médication officinale» pour leurs spécialités **LYSOPAINE MIEL CITRON SANS SUCRE et LYSOPAINE FRAISE GIVREE SANS SUCRE, comprimé à sucer édulcoré au sorbitol et à la saccharine**

Ces demandes d'AMM ont été positionnées comme des extensions de gamme de la spécialité LYSOPAINE SANS SUCRE, comprimé à sucer édulcoré au sorbitol et à la saccharine, **déjà référencée depuis 2009 dans l'annexe I «Liste des médicaments de médication officinale à l'exclusion des médicaments homéopathiques et des médicaments à base de plantes»**. Ainsi, ces spécialités associent deux principes actifs déjà référencés: **le Chlorure de cétylpyridinium (dosé à 1,5 mg) et le Chlorhydrate de lysozyme (dosé à 20 mg)**.

Les conditionnements revendiqués pour la mise en accès direct correspondent aux boîtes de 18 et 36 comprimés.

L'**indication** proposée dans la Notice est la suivante:

«Ce médicament contient du lysozyme et du cétylpyridinium (substances actives de ce médicament).

Il est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans en cas :

- **de mal de gorge peu intense, sans fièvre.**
- **d'aphtes, de petites plaies de la bouche.**

EN CAS DE DOUTE, NE JAMAIS HESITER A FAIRE APPEL A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.»

Cette indication figure dans les rubriques **4. Troubles de la sphère oto-rhino-laryngologique (orl) et 6. Troubles buccodentaires** de l'annexe I « Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF » de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF, sous les libellés suivants :

« mal de gorge peu intense, sans fièvre et aphtes, petites plaies de la bouche ».

De plus, un **changement de dénomination de marque ombrelle** a été déposé pour LYSOPAINE SANS SUCRE afin de répondre à la remarque du GTPMF sur la banalisation de l'utilisation de ces médicaments et l'incitation à leur consommation (→LYSOPAINE MAUX DE GORGE CETYLPYRIDINIUM LYSOZYME MIEL CITRON SANS SUCRE et →LYSOPAINE MAUX DE GORGE CETYLPYRIDINIUM LYSOZYME FRAISE GIVREE SANS SUCRE, comprimé à sucer édulcoré au sorbitol et à la saccharine).

- **Contexte :**

Ces deux extensions de gammes ont déjà été discutées au GTPMF N° 46 du 29-09-2011 qui a soulevé plusieurs

remarques. En réponse à la mesure d'Instruction notifiée par l'agence, le laboratoire a déposé un complément de données en 2013 incluant, comme demandé par le GTPMF, les éléments suivants :

- Une analyse de la littérature (1982-2011)
- Des données de pharmacovigilance actualisées (PSURs, période du 1/10/2005 au 12/08/2012, cas répertoriés période du 12/08/2012 au 31/03/2013 ; données de la littérature)
- Des essais *in vitro* correspondant aux normes NF EN 1040 et NF EN 1275

Ainsi, les données de PhV soumises confirment le profil de sécurité déjà connu pour cette association.

Concernant les essais d'activité bactéricide de base (NF EN 1040) et fongicide (NF EN 1275), le rapport d'évaluation de la Direction des Contrôles de l'agence indique que le produit ne possède ni activité bactéricide de base, ni activité fongicide de base. En revanche, le produit possède une activité que l'on pourrait qualifier d'antibactérienne vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* dans les conditions d'usage de ce produit.

Par ailleurs, le laboratoire apporte les arguments suivants :

- La spécialité LYSOPAINE SANS SUCRE, comprimé à sucer édulcoré au sorbitol et à la saccharine est déjà disponible en libre accès depuis 2009 (avec environ 7 000 000 d'unités vendues)
- La durée maximale de traitement limitée à 5 jours est adaptée à un médicament de médication officinale car elle permet de soulager à court terme les symptômes liés au mal de gorge peu intense, sans fièvre et aux aphtes et petites plaies de la bouche
- La délivrance ne nécessite pas de prescription médicale et la publicité grand public est autorisée pour la spécialité « mère »
- Les conditionnements proposés permettent un traitement de 3 à 12 jours selon la posologie utilisée.

Question posée 1	Les demandes d'AMM (extension de gamme de Lysopaine) avec mise en accès libre pour les spécialités LYSOPAINE MIEL CITRON SANS SUCRE et LYSOPAINE FRAISE GIVREE SANS SUCRE comprimé à sucer édulcoré au sorbitol et à la saccharine, sont-elles acceptables ?
Question posée 2	Si oui, faut-il apporter des améliorations aux libellés proposés pour les annexes de l'AMM (RCP,notice, étiquetage) afin de les rendre compatibles avec la mise en accès libre ?

Dossier 4

Nom du dossier	HEXALYSE comprimé à sucer
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire Bouchara-Recordati a déposé une demande de mise en accès directe dans le cadre de la mesure « Médicaments de médication officinale » pour leur spécialité **Hexalyse comprimé à sucer**.

Les conditionnements revendiqués pour la mise en accès direct correspondent aux boîtes de 20, 24 et 30, comprimés à sucer (correspondant respectivement aux CIP : 3400936094116, 3400936384996 et 3400931325291).

Cette spécialité associe **3 principes actifs** : le **biclotymol**, le **chlorhydrate de lysozyme** et l'**enoxolone**. Même si l'association de ces 3 principes actifs n'est pas référencée dans l'annexe I «Liste des médicaments de médication officinale à l'exclusion des médicaments homéopathiques et des médicaments à base de plantes», ces principes actifs y sont présents séparément dans des spécialités déjà en accès direct (le Biclotymol présent dans la SOLUTRICINE MAUX DE GORGE BICLOTYMOL, pastille et HUMEX MAL DE GORGE, pastille / l'Enoxolone présent dans HUMEX GORGE IRRITEE LIDOCAINE, gomme orale / le Chlorhydrate de Lysozyme présent dans la LYSOPAÏNE MAUX DE GORGE CETYLPYRIDINIUM LYSOZYME SANS SUCRE, comprimé à sucer édulcoré au

sorbitol et à la saccharine).

L'**indication** proposée dans la Notice est la suivante:

«Ce médicament est préconisé dans les maux de gorge peu intenses et sans fièvre».

Cette indication figure dans la rubrique 4. *Troubles de la sphère oto-rhino-laryngologique (orl)* de l'annexe I « Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF » de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF, sous les libellés suivants : « *mal de gorge peu intense, sans fièvre et aphtes, petites plaies de la bouche* ».

➤ **Contexte :**

• **Demande initiale (2012):**

La demande de Mise en accès direct a déjà fait l'objet d'une première discussion au GTPMF N° 54 du 20-12-2012 qui a abouti à une mesure d'instruction. En effet, il a été demandé au laboratoire de réaliser des essais *in vitro* conformément aux normes NF EN 1040 et NF EN 1275 et ce, avec la formulation Hexalyse comprimé à sucer.

De plus, il a été demandé au laboratoire de renforcer le libellé du RCP (rubrique 4.8) et de la notice (rubrique 4) par rapport au potentiel de réactions cutanées allergiques suggérées par les données de PhV.

• **Réponse à la mesure d'instruction :**

Ainsi, en réponse aux questions de l'agence, le laboratoire verse un complément de données :

S'agissant de la mesure visant à démontrer les propriétés antiseptiques du comprimé à sucer, le laboratoire a fourni un ensemble de données microbiologiques. Le rapport d'évaluation de la Direction des Contrôles de l'agence indique que le produit ne possède ni activité bactéricide de base, ni activité fongicide de base ni activité à visée antiseptique. En revanche, le produit possède une activité que l'on pourrait qualifier d'antibactérienne vis-à-vis des bactéries gram positif dans les conditions d'usage de ce produit.

S'agissant des améliorations à apporter aux libellés des annexes, il apparaît qu'aucune modification n'est proposée. Néanmoins, un clinical overview appuyant la position du laboratoire a été déposé.

Question posée 1	Au vu des éléments de réponse apportés par le laboratoire, la demande de mise en accès libre pour la spécialité Hexalyse comprimé à sucer est-elle acceptable ?
Question posée 2	Si oui, faut-il apporter des améliorations au libellé proposé pour les annexes de l'AMM (RCP,notice, étiquetage) afin de le rendre compatible avec la mise en accès libre ?

Dossier 5

Nom du dossier	ALMACALM CITRON MAL DE GORGE SANS SUCRE 5 mg / 1 mg, comprimé à sucer ALMACALM MENTHOL MAL DE GORGE SANS SUCRE 5 mg / 1 mg, comprimé à sucer ALMACALM CITRON MAL DE GORGE SANS SUCRE 20 mg / 5 mg / 10 ml, solution pour pulvérisation buccale ALMACALM MENTHOL MAL DE GORGE SANS SUCRE 20 mg / 5 mg / 10 ml, solution pour pulvérisation buccale
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique des dossiers 5, 6, 7 et 8

Le laboratoire GIFRER BARBEZAT a soumis quatre demandes nationales d'AMM dans le cadre de la PMF pour leurs 4 spécialités ALMACALM MAL DE GORGE SANS SUCRE :

- ALMACALM CITRON MAL DE GORGE SANS SUCRE 5 mg / 1 mg, comprimé à sucer
- ALMACALM CITRON MAL DE GORGE SANS SUCRE 20 mg / 5 mg / 10 ml, solution pour pulvérisation buccale
- ALMACALM MENTHOL MAL DE GORGE SANS SUCRE 5 mg / 1 mg, comprimé à sucer
- ALMACALM MENTHOL MAL DE GORGE SANS SUCRE 20 mg / 5 mg / 10 ml, solution pour pulvérisation buccale

Ces demandes d'AMM s'inscrivent dans le cadre d'un usage bien établi conformément à l'article 10a de la Directive 2001/83/EC : spécialité à base de principes actifs (PA) enregistrés et commercialisés depuis plus de 10 ans dans l'UE.

En effet, les spécialités d'ALMACALM associent **la Chlorhexidine** (sous forme de gluconate ou de chlorhydrate) qui est un antiseptique local de la famille des biguanides et **le chlorhydrate de Lidocaïne** qui est un anesthésique local de type amide. Même si cette association n'est pas référencée dans l'annexe I «Liste des médicaments de médication officinale à l'exclusion des médicaments homéopathiques et des médicaments à base de plantes», la Chlorhexidine et la Lidocaïne sont présentes séparément dans des spécialités déjà en accès direct.

Les indications thérapeutiques revendiquées par le laboratoire sont les suivantes :

- *Traitement symptomatique local au niveau du pharynx.*
- *Désinfectant et analgésique local en cas de mal de gorge et d'affections pharyngées avec irritation, comme des inflammations de la gencive, de la muqueuse buccale et aphtes.*

La présence de la lidocaïne conduit à un soulagement rapide des symptômes.

Un traitement complémentaire est nécessaire en cas d'inflammation d'origine bactérienne, avec fièvre.

Ces indications sont éloignées des indications référencées dans l'annexe I « Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF » de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF. En effet, les indications listées pour des produits de composition proche figurent dans la rubrique **4. Troubles de la sphère oto-rhino-laryngologique (orl) et 6. Troubles buccodentaires** de l'annexe I « Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF » de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF, sous les libellés suivants : « **mal de gorge peu intense, sans fièvre ; et aphtes, petites plaies de la bouche** ».

A l'appui de ces demandes, le laboratoire fournit une analyse bibliographique axée sur les données précliniques et cliniques disponibles pour les deux principes actifs associés dans ALMACALM.

➤ **Données d'efficacité :**

- Le laboratoire a fourni 7 références bibliographiques concernant la chlorhexidine (2002 à 2008) et 9 références concernant la lidocaïne (1990 à 2008), une seule concernant l'association mais les concentrations concernées dans la publication sont plus élevées (*Schapowal et al, 2009 – collunoso*).

- La bibliographie porte sur divers états pathologiques bucco-dentaires ou oropharyngés nécessitant des prises en charge spécifiques pouvant inclure antiseptique et/ou analgésique (plaque dentaire, gingivites, maux de gorge post-opératoires après intubation et inflammations de la muqueuse buccale ou stomatites)

A noter que les formes galéniques utilisées (bains de bouche ; gels buccaux...) ne correspondent pas à celles présentées pour Almacalm (pastilles et solution pour pulvérisation buccale).

Bien que cette demande correspond globalement au profil d'utilisation clinique généralement admis pour ce type d'associations destinées à un usage local buccal et pharyngé et au spectre d'activité rapporté dans la littérature publiée, il n'y a cependant pas de tests d'activité microbiologique conformes à la pharmacopée européenne correspondant aux formulations spécifiques des associations présentées.

En effet, une association doit prouver sa supériorité ou avantage par rapport aux deux molécules séparées.

Il n'y a pas d'étude clinique apportant une preuve de l'efficacité de l'association lidocaïne + chlorhexidine présentée par le laboratoire dans les conditions préconisées pour cette demande d'AMM et pour les indications revendiquées. L'étude Schapowal et al. 2009, seule étude associant les deux PA, étant réalisées avec des doses de PA très supérieures à celles préconisées pour Almacalm.

➤ **Données de sécurité et de tolérance :**

Chlorhexidine :

L'analyse bibliographique limitée au cadre de l'utilisation visée (administration oropharyngée), met en avant des possibilités de réactions allergiques, d'hypersensibilité et d'anaphylaxie liées à des applications oropharyngée de chlorhexidine (une incidence d'environ 2% est rapportée pour les sensibilisations par contact dermique).

Lidocaïne :

La lidocaïne est un allergène connu. Des réactions allergiques sévères, des dermites de contact à la lidocaïne et des réactions d'hypersensibilité retardées ont été décrites avec la lidocaïne (Martindale 2009) ainsi que des réactions croisées d'hypersensibilité entre la lidocaïne et les autres anesthésiques locaux (Bircher et al. 1996, Zanni et al. 1997).

De plus, des effets de la lidocaïne sur le SNC et le système cardiovasculaire ont été rapportés dans la littérature.

Néanmoins, les recherches bibliographiques récentes ne montrent aucun fait nouveau majeur, toxicologique ou pharmacologique concernant ces deux principes actifs que ceux déjà connus.

Question posée 1	Au vu des éléments apportés par le laboratoire, les demandes d'AMM pour les spécialités ALMACALM CITRON MAL DE GORGE SANS SUCRE 5 mg / 1 mg, comprimé à sucer, ALMACALM CITRON MAL DE GORGE SANS SUCRE 20 mg / 5 mg / 10 ml, solution pour pulvérisation buccale, ALMACALM MENTHOL MAL DE GORGE SANS SUCRE 5 mg / 1 mg, comprimé à sucer et ALMACALM MENTHOL MAL DE GORGE SANS SUCRE 20 mg / 5 mg / 10 ml, solution pour pulvérisation buccale sont-elles acceptables?
Question posée 2	Si oui, faut-il apporter des améliorations aux libellés des annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) ?

Dossier 6

Nom du dossier	COLLUDOL, solution pour pulvérisation buccale en flacon pressurisé
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Les laboratoires COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE ont déposé une demande de mise en accès directe dans le cadre de la mesure « Médicaments de médication officinale » pour leur spécialité **COLLUDOL, solution pour pulvérisation buccale en flacon pressurisé**.

Le conditionnement revendiqué pour la mise en accès direct correspond au flacon en verre de 30 ml avec embout buccal avec valve (CIP3400932539482).

Cette spécialité associe 2 principes actifs : le **Diiséthionate d'Hexamidine**, un antiseptique dosé à 0,100 g et le **Chlorhydrate de Lidocaïne**, un anesthésique local dosé à 0,200 g. Contrairement à leur association, ces principes actifs sont séparément référencés dans l'annexe I « Liste des médicaments de médication officinale à l'exclusion des médicaments homéopathiques et des médicaments à base de plantes ».

L'**indication** proposée dans la Notice est la suivante:

« Ce médicament contient un antiseptique local et un anesthésique local.

Il est préconisé en cas de mal de gorge peu intense et sans fièvre, d'aphtes et de petites plaies de la bouche. »

Cette indication figure dans les rubriques **4. Troubles de la sphère oto-rhino-laryngologique (orl)** et **6. Troubles buccodentaires** de l'annexe I « Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à

un usage en PMF » de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF, sous les libellés suivants :

« **mal de gorge peu intense, sans fièvre et aphtes, petites plaies de la bouche** ».

A noter que cette spécialité est actuellement contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 ans et ne doit être utilisée que sur avis médical entre 6 et 12 ans. Dans la nouvelle proposition du laboratoire, le recours à l'avis médical avant utilisation chez les enfants entre 6 et 12 ans est supprimé et remplacé par une « précaution d'utilisation » chez les enfants de moins de 12 ans.

Pour appuyer sa demande, le laboratoire présente les arguments suivants :

- L'association «antiseptique + anesthésique» local est bien représentée dans la liste des médicaments de médication officinale pour les pulvérisations buccales
- L'indication revendiquée figure dans l'Annexe I de l'avis aux fabricants
- La durée maximale de traitement limitée à 5 jours est adaptée à un médicament officinal
- La délivrance ne nécessite pas de prescription médicale (médicament non soumis à prescription médicale obligatoire) et la publicité grand public de ce médicament non remboursable n'est pas interdite
- Le conditionnement de 30 ml serait adapté à une utilisation sur 5 jours à la posologie préconisée
- L'analyse de la tolérance de COLLUDOL basée sur le PSUR couvrant la période de 2006 à 2011 ainsi qu'une revue de la littérature montrent que les cas rapportés d'effets indésirables restent très rares. Dans ces conditions la mise en accès direct de COLLUDOL ne paraît pas susceptible de remettre en cause le rapport bénéfice/risque et le profil de sécurité de cette spécialité compte-tenu de l'expérience acquise depuis sa commercialisation.

Question posée 1	Au vu des arguments présentés par le laboratoire, la demande de mise en accès libre de la spécialité COLLUDOL, solution pour pulvérisation buccale en flacon pressurisé est-elle acceptable ?
Question posée 2	Si oui, faut-il apporter des améliorations au libellé proposé pour les annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) afin de le rendre compatible avec la mise en accès libre ?

Dossier 7

	Nom du dossier	DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire BIOGARAN a déposé une demande de modification de l'information en vue de la mise en accès direct en officine de leur spécialité **DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable** qui est une spécialité générique de DONORMYL® 15 mg, comprimé sécable dont la commercialisation date de la fin des années 80.

Le conditionnement revendiqué pour la mise en accès direct correspond à la boîte de 10 comprimés (CIP3400926689896).

Le **principe actif** de cette spécialité est la Doxylamine. Il s'agit d'un antihistaminique H1 appartenant à la sous classe des éthanolamines qui possèdent un effet sédatif et un effet atropinique.

Ce principe actif n'est pas référencé dans l'annexe I «Liste des médicaments de médication officinale à l'exclusion des médicaments homéopathiques et des médicaments à base de plantes».

L'**indication** proposée dans la Notice est la suivante:

« *Ce médicament est préconisé dans l'insomnie occasionnelle chez l'adulte* »

Cette indication est proche des indications figurant dans la rubrique **10. Autres / troubles du sommeil / Troubles mineurs du sommeil** de l'annexe I « Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF » de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF, sous le libellé suivant : « **Troubles mineurs du sommeil** ».

A noter qu'aucune étude n'a été réalisée avec cette spécialité. La recherche et l'analyse des données d'efficacité et de tolérance pour ce rapport porte sur des données issues de la littérature concernant la doxylamine.

Ainsi, aucune nouvelle étude apportant des informations par rapport à l'efficacité de la doxylamine dans l'indication ciblée n'a été retrouvée. Il en résulte que l'efficacité de cette spécialité reste inchangée à ce jour et correspond aux données disponibles lors de l'octroi de l'AMM.

De même, les données de tolérance proviennent des données soumises au moment de l'octroi de l'AMM. Néanmoins, deux publications a priori non disponibles au moment de l'octroi de l'AMM ont été retrouvées dans la littérature.

- Il s'agit d'un décès chez un nourrisson d'un an lié probablement à une prise accidentelle de ce produit par cet enfant (absence d'abstract). En effet, ce produit est contre-indiqué chez les enfants de moins de 15 ans.
- La référence n°2 correspond à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, effet lié à un surdosage du produit.

Par ailleurs, les cas de PhV rapportés dans la littérature concernant la substance active portent sur une période plus longue (2001 – 2012) et concernent uniquement des surdosages. Les effets indésirables sont mineurs, et bien décrits dans le RCP. Comme tout somnifère, la DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable expose au risque de surdosage (par utilisation abusive).

Ainsi, à l'appui de cette demande le laboratoire présente les arguments suivants :

- Compte tenu des données recueillies depuis l'octroi de l'AMM, on peut considérer que le rapport bénéfice/risque de DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable est inchangé.
- Le profil de tolérance de cette spécialité est nettement plus favorable que celui des hypnotiques proprement-dits, qui sont seulement sur ordonnance.
- Il n'est pas attendu plus d'effets secondaires avec ce produit qu'avec les autres spécialités de doxylamine vendues derrière le comptoir. L'absence d'erreurs d'administration par les consommateurs dans les remontées de tolérance montre que ce type de produit est bien utilisé par ceux qui l'administrent.
- L'accès direct en officine de cette spécialité ne va pas changer les conditions de la prise de ce médicament par le patient.
- Considérant les contre-indications mineures, la population cible et le profil de tolérance de cette spécialité, on peut affirmer que le produit remplit les conditions de sécurité nécessaires à une mise en accès direct en officine.

Question posée 1	Au vu des données et des arguments présentés par le laboratoire, la demande de mise en accès libre de la spécialité DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable est-elle acceptable ?
Question posée 2	Si oui, faut-il apporter des améliorations au libellé proposé pour les annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) afin de le rendre compatible avec la mise en accès libre ?