

Numéro unique de document : GT282015033

Date document : 29/01/2016

Direction : Evaluation

Personne en charge : Antoine SAWAYA

## GT 28 Médicaments de Prescription Médicale Facultative – N° 2015-03

Séance du 17 Décembre 2015 de 10h à 13h en salle 3

| Nom des participants | Statut (mentionner si<br>Président, membre,<br>/secrétaire, rédacteur,<br>évaluateur) | Présent                             | Absent<br>/excusé                   | Copie |
|----------------------|---|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Pierre BECK          | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Pascaline DANTAR     | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Anne-Sophie DE WULF  | Membre  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Florent DURAIN       | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Prosper EKODO        | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Philippe MONGES      | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Jean-Louis ODE       | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Olivier REVEILLAUD   | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Jean-François TESTE  | Membre  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Antoine SAWAYA       | Secrétaire de séance  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Nathalie DUMARCET    | Chef produits   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Véronique DEFFARGES  | Evaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Gwennaëlle EVEN      | Evaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Roxane FORNACCIARI   | Evaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Anne FRAGNE          | Evaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Laurence GIROD       | Evaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Adrien INOUBLI       | Evaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Niveditha LE BONHEUR | Evaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Anna PELIBOSSIAN     | Evaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Muriel UZZAN         | Evaluateur  | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |

| Points    | Sujets abordés   | Initiales<br>évaluateur | Action :<br><i>mentionner</i><br>pour audition,<br>information,<br>adoption ou<br>discussion | Avis EU<br>nécessaire<br>avant<br>publication<br><i>Mentionner</i><br>Oui<br>non | Liens DPI<br><i>Mentionner</i><br>Oui<br>non |
|-----------|--|-------------------------|--|--|--|
| <b>1.</b> | <b>Introduction</b>  |                         |  |  |  |
| 1.1       | Ordre du jour  |                         | Pour adoption  |  | Non  |
| 1.2       | Adoption courant l'été du CR du GT 28<br>PMF N°2015-02 par voie écrite   |                         | Pour information   |  | Non  |
| <b>2.</b> | <b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>   |                         |  |  |  |
| 2.1       | STREFENSPRAY 8,75 mg solution<br>pour pulvérisation buccale  |                         | Pour discussion  | Non  | Non  |
| 2.2       | CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL<br>BIOGARAN CONSEIL 0,5 ml/0,5 g pour<br>100 ml, solution pour bain de bouche<br>en flacon   |                         | Pour discussion  | Non  | Non  |
| 2.3       | DUOFILM, solution pour application<br>locale   |                         | Pour discussion  | Non  | Non  |
| 2.4       | CHARBON DE BELLOC, capsule molle   |                         | Pour discussion  | Non  | Non  |
| 2.5       | EOSINE AQUEUSE A 2 POUR CENT<br>GILBERT, solution pour application<br>locale   |                         | Pour discussion  | Non  | Non  |
| 2.6       | ALCOOL A USAGE MEDICAL<br>GILBERT 2,5 ml, compresse imprégnée  |                         | Pour discussion  | Non  | Non  |
| <b>3</b>  | <b>Dossiers Thématiques</b>  |                         |  |  |  |
| 3.1       | Arbres décisionnels  |                         | Pour discussion  | Non  | Non  |
| 3.2       | Dimenhydrinate et Diphenhydramine  |                         | Pour discussion  | Non  | Non  |
| 3.3       | Projet de mise à jour de l'avis aux<br>fabricants concernant les demandes<br>d'autorisation de mise sur le<br>marché des médicaments de<br>prescription médicale facultative |                         | Pour discussion  | Non  | Non  |
| <b>4</b>  | <b>Tour de Table</b>   |                         |  |  |  |

## Déroulement de la séance

### 1. 1 Adoption de l'ordre du jour

Après l'accueil des participants et la vérification que le quorum est atteint, le secrétaire de séance ouvre la séance. Il accueille 2 nouveaux experts récemment nommés membres du GT. Il s'agit de Jean-Louis ODE et de Pierre BECK. De même, il informe le GT qu'un autre expert, Anne Sophie de WULF, a été aussi nommé comme membre mais qu'elle ne peut être présente ce jour.

Le secrétaire de séance rappelle aux membres que la séance est enregistrée (enregistrement audio), conformément à la réglementation. Par conséquent, il est nécessaire d'utiliser le micro pour prendre la parole.

Il procède à la vérification des conflits d'intérêts. Selon l'analyse des liens d'intérêt réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêts (lien de type 2 ou 3) avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié par le gestionnaire de séance, ni même de type 1.

De même, il est demandé aux membres présents de signaler tout conflit avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance qui n'aurait pas été répertorié.

Le secrétaire de séance rappelle que la déclaration publique d'intérêts doit être actualisée dès l'existence d'un nouveau lien d'intérêts et au moins 1 fois par an, avant la date d'échéance de la précédente déclaration, même en l'absence de nouveaux éléments.

Il précise que conformément aux règles de fonctionnement des groupes, l'ensemble des déclarations publiques d'intérêts des membres de ce groupe est mis à disposition et consultable pendant cette séance.

Le secrétaire de séance informe les membres du GT que tous les groupes de travail de l'ANSM vont être renouvelés et invite ceux qui le souhaitent à répondre à l'appel à candidature lancé par l'Agence.

De même, il informe les membres du GT, qu'étant personnellement appelé à occuper d'autres fonctions au sein de l'Agence, il n'animerait plus les prochains groupes de travail. Il remercie les membres du GT pour leur collaboration à la réussite des travaux du groupe.

## 1. 2 Adoption du CR de GT 28 PMF – N° 2015-02

Le secrétaire de séance rappelle que l'approbation du compte rendu de séance du GT 282015-02 a eu lieu par procédure écrite et qu'il a été adopté à l'unanimité.

## Dossier Produits – Substances

### Dossier 1

|   |  |
|---|--|
| <b>2.1 Nom du dossier</b>                 | STREFENSPRAY 8,75 mg solution pour pulvérisation buccale |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/>                      |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>                                 |
| Firme concernée                           | RECKITT BENCKISER HEALTHCARE                             |
| Horaire de passage                        | 10h10 – 10h40  |

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance                              |                                  |                                  |
|-------------|------------|--------------|-------------|---------|---|----------------------------------|----------------------------------|
|             |            |              |             |         | Si DPI > 1 an                                     | Si niveau 1                      | Si niveau 2                      |
|             |            |              |             |         | Sortie <input type="checkbox"/>                   | Sortie <input type="checkbox"/>  | Sortie <input type="checkbox"/>  |
|             |            |              |             |         | Absent <input type="checkbox"/>                   | Absent <input type="checkbox"/>  | Absent <input type="checkbox"/>  |
|             |            |              |             |         | Présent <input type="checkbox"/>                  | Présent <input type="checkbox"/> | Présent <input type="checkbox"/> |
|             |            |              |             |         | DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> |                                  |                                  |

| Critères de passage   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques   |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Caractère innovant du dossier   |  | <input type="checkbox"/>            |
| Impact majeur de santé publique   |  | <input type="checkbox"/>            |

#### Références documentaires

- Clinical Overview

#### Présentation de la problématique

Les laboratoires RECKITT BENSICKISER HEALTHCARE ont déposé une demande d'exonération du flurbiprofène en solution pour pulvérisation buccale de la liste des substances vénéneuses afin que StrefenSpray 8,75 mg soit accessible en prescription médicale facultative et inscrit sur la liste des médicaments de médication officinale.

**Conditionnement** concerné par la demande : flacon de 15 ml

StrefenSpray 8,75 mg a fait l'objet d'une demande d'AMM dans le cadre d'une procédure décentralisée européenne (UK/H/5072/001/DC). Cette procédure s'est terminée favorablement à l'octroi d'une AMM le 9 octobre 2014.

Le pays référent était le Royaume Uni (UK) et les états membres concernés : AT, BE, BG, CZ, DE, ES, FR, HU, IE, IT, LU, NL, PL, PT, RO, SK

Cette demande d'AMM constitue une **extension de gamme** de la spécialité STREFEN 8,75 mg, pastille (NL23415) enregistrée en France depuis le 31/05/2000 (procédure nationale).

**En France, la spécialité STREFEN 8,75 mg, pastille est exonérée, depuis 2005, pour le conditionnement de 16 pastilles soit une quantité remise au public allant jusqu'à 140 mg.**

L'**indication** validée dans le cadre de la procédure européenne est la suivante :  
Traitement symptomatique des maux de gorge aigus chez l'adulte.

La **posologie** validée dans le cadre de la procédure européenne est la suivante :

**Adultes âgés de 18 ans et plus** : Une dose (3 pulvérisations) administrée dans l'oropharynx toutes les 3 à 6 heures selon les besoins, avec un maximum de 5 doses par 24 heures.

Il est recommandé de ne pas utiliser STREFENSpray au-delà de trois jours.

La posologie est la même que celle de la spécialité STREFEN 8,75 mg, pastille.

En appui à sa demande le laboratoire apporte les arguments suivants :

- Le flurbiprofène ne présente pas de profil de tolérance directement ou indirectement dangereux pour le patient,
- L'indication relève d'une prise en charge autonome par le patient,
- Les risques et conséquences d'une utilisation incorrecte du flurbiprofène sont limités,
- L'information au patient est adaptée à un usage en PMF.

De même, le laboratoire fournit :

#### 1. un résumé des données d'efficacité :

- **Etude pilote TH0918** : Etude en ouvert, croisée, randomisée, en dose unique comparant la **biodisponibilité** du flurbiprofène 8,75 mg, sprays (4 formulations) au flurbiprofène 8,75 mg, pastille miel – citron, chez 12 volontaires sains.
- **Etude pivot TH1104** : Etude en ouvert, croisée, randomisée, en dose unique comparant la **biodisponibilité** de 2 formulations de flurbiprofène 8,75 mg, sprays (différents excipients et parfums) à celle de la pastille à sucer 8,75 mg miel – citron, chez 33 volontaires sains.
- **Etude TH1124** : Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo, en groupes

parallèles, évaluant l'**efficacité** du flurbiprofène 8,75 mg, spray chez plus de 500 patients âgés de 18 à 75 ans présentant des maux de gorge liés à une infection respiratoire haute.

Les données fournies par le laboratoire ont démontré la bioéquivalence entre le spray et la pastille à sucer et une différence significative dans l'amélioration de la majorité des symptômes du mal de gorge en faveur du produit par rapport au placebo.

## 2. une analyse du profil de tolérance du flurbiprofène à faible dosage.

Le profil de tolérance du flurbiprofène 8,75 mg, spray est similaire à celui de la forme pastille et placebo.

## 3. le calcul de la dose exonérée

La demande d'exonération concerne un conditionnement de 15 ml (soit 140 mg de flurbiprofène **utile**).

Le rationnel du laboratoire est le suivant :

- Volume de liquide du flacon : 15 ml
- Volume d'une pulvérisation : 0,18 ml
- 1 dose = 8,75 mg de flurbiprofène = 3 x 0,18 ml = 0,54 ml
- 4 pulvérisations sont nécessaires pour amorcer le flacon avant la 1<sup>ère</sup> dose = 4 x 0,18 = 0,72 ml
- 1 pulvérisation est nécessaire pour amorcer le flacon avant chaque dose.
- Utilisation de 1,7 pulvérisations pour chaque prise en raison du réamorçage.

Volume total nécessaire pour 3 jours :

$$0,72 + (14 \times 1,7 \times 0,18) + (3 \times 5 \times 0,54) = 13,1 \text{ ml}$$

Volume résiduel (volume mort) : 1,33 ml

Volume total requis : 13,1 + 1,33 = 14,43 ml

Volume **accessible** par le patient :  $15 - (0,72 + (14 \times 1,7 \times 0,18) + 1,33) = 15 - (0,72 + 4,284 + 1,33) = 15 - 6,334 = 8,666 \text{ ml}$

Pour rappel, le flurbiprofène est actuellement exonéré en France de la liste des substances vénéneuses dans son dosage unitaire à 8,75 mg et pour une **dose maximale remise au public de 140 mg**.

Concernant la spécialité StrefenSpray, le volume remis au public est **de 15 ml soit une dose remise au public de 243 mg de flurbiprofène**. Même si une partie de cette dose ne correspond pas à du flurbiprofène utile (en raison de l'amorçage de la pompe et du résidu dans le flacon), la dose remise au public reste bien supérieure à la dose de flurbiprofène actuellement exonérée.

Le secrétaire de séance informe les experts que le problème réglementaire lié à la présence d'une quantité totale de substance active remise au public supérieure à la quantité utile (si elle est justifiée en raison de l'amorçage de la pompe et du résidu dans le flacon) sera débattu en interne.

Le GT est invité à se prononcer sur la quantité utile revendiquée par le laboratoire, la justification de la quantité totale et l'utilisation de la forme pharmaceutique solution pour pulvérisation buccale.

Certains experts considèrent que compte tenu de la forme pharmaceutique de ce médicament, il sera considéré et utilisé comme un collutoire antiseptique avec un risque d'association à d'autres anti-inflammatoires lors de son utilisation, ce qui augmenterait les doses totales d'anti-inflammatoires administrées et en conséquence, les effets secondaires liés à cette classe de médicaments.

Le risque d'association avec les pastilles de Flurbiprofène a aussi été évoqué. Toutefois, un expert relativise le risque lié à cette association compte tenu de la faible dose en Flurbiprofène dans ces deux médicaments.

Les experts considèrent qu'il y a une surconsommation d'anti-inflammatoires prescrits ou directement utilisés par les patients (à tort dans beaucoup d'indications) et que les risques liés à leur consommation sont méconnus par les non professionnels.

Un expert évoque les risques liés à l'utilisation du Flurbiprofène chez les personnes âgées et les femmes en âge de procréer.

Le débat s'est ensuite focalisé sur la quantité totale de Flurbiprofène dans le flacon. Les arguments du laboratoire sur la nécessité de réamorcer la pompe par une ou deux pulvérisations avant chaque utilisation ne sont pas convaincants. Certains experts considèrent que la quantité totale de substance active remise au public (243 mg) dépasse largement la quantité maximale acceptable actuellement pour l'exonération du Flurbiprofène (140 mg) même si une partie ne sera pas utilisée à cause de l'amorçage initial de la pompe et du résidu non récupérable dans le flacon.

|   |  |                 |
|---|--|-----------------|
| <b>Question posée 1</b>                 | La demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses du Flurbiprofène par voie locale en solution pour pulvérisation buccale, pour une dose unitaire de 8,75 mg et pour une présentation correspondant à une quantité de substance active présente dans le dispositif de 243 mg, est-elle acceptable ? |                 |
| <b>Votes</b>                            |  |                 |
| Nombre de votants sur nombre global     |  | <b>8/8</b>      |
| Nombre d'avis favorables                |  | <b>2</b>        |
| Nombre d'avis défavorables              |  | <b>6</b>        |
| Nombre d'abstention                     |  | <b>0</b>        |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |  |                 |
| <i>Avis majoritaires</i>                | La majorité des experts rejette la demande de délistage de la spécialité en raison notamment de la quantité de substance active (qui de plus est un anti-inflammatoire) remise au public bien supérieure à la dose de flurbiprofène actuellement exonérée .  |                 |
| <i>Avis minoritaires</i>                | 2 experts considèrent que les doses restent tout de même faibles et que le produit pourrait être accepté en PMF mais pas en libre accès  |                 |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>   | <b>Échéance</b> |

|   |  |                 |
|---|--|-----------------|
| <b>Question posée 2</b>                 | Si Oui, la demande de libre accès est-elle acceptable ?  |                 |
| <b>Votes</b>                            |  |                 |
| Nombre de votants sur nombre global     |  | <b>0</b>        |
| Nombre d'avis favorables                |  | <b>0</b>        |
| Nombre d'avis défavorables              |  | <b>0</b>        |
| Nombre d'abstention                     |  | <b>0</b>        |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |  |                 |
|   | Compte tenu de l'avis sur la première question, la deuxième question n'a pas été débattue ni mise au vote. |                 |
| <i>Avis majoritaires</i>                |  |                 |
| <i>Avis minoritaires</i>                |  |                 |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>   | <b>Échéance</b> |

| <b>Dossier 2</b>                          |   |
|---|---|
| <b>2.2 Nom du dossier</b>                 | CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL BIOGARAN CONSEIL 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml, solution pour bain de bouche en flacon |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/>   |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>  |
| Numéro CIP concerné par la demande        | 34009 269 326 6 4 / 34009 269 327 2 5 / 34009 269 323 7 4 / 34009 269 324 3 5                                 |
| Firme concernée                           | BIOGARAN  |
| Horaire de passage                        | 10h40 – 11h00   |

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance   |   |   |
|-------------|------------|--------------|-------------|---------|--|---|---|
|             |            |              |             |         | Si DPI > 1 an<br>Sortie <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/><br>DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> | Si niveau 1<br>Sortie <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> | Si niveau 2<br>Sortie <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> |
|             |            |              |             |         |  |   |   |

| Critères de passage   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques   |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Caractère innovant du dossier   |  | <input type="checkbox"/>            |
| Impact majeur de santé publique   |  | <input type="checkbox"/>            |

#### Références documentaires

o Réponse du laboratoire à l'avis défavorable

#### Présentation de la problématique

Une demande avait été déposée par les laboratoires BIOGARAN visant à obtenir l'inscription de leur spécialité CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL BIOGARAN CONSEIL 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml, solution pour bain de bouche en flacon sur la liste de médication officinale. Cette spécialité a obtenu son AMM le 13/02/2013.

- Classification réglementaire :** CAS n°3 dans la mesure où l'indication revendiquée figure sur la liste des indications reconnues comme adaptées à un usage en PMF « troubles buccodentaires ». L'association des principes actifs contenus dans cette spécialité ne figure pas sur la liste médicaments de médication officinale à l'exclusion des médicaments homéopathiques et des médicaments à base de plantes. Seul le digluconate de Chlorhexidine figure sur cette liste.
- Principes actifs :** Digluconate de Chlorhexidine et Chlorobutanol hémihydraté. Ces deux principes actifs sont deux antiseptiques ayant des propriétés légèrement analgésiques. Par son activité antiseptique sur certaines bactéries, la solution pour bain de bouche CHLORHEXIDINE / CHLOROBUTANOL BIOGARAN CONSEIL permet de diminuer l'indice de plaque et par conséquent, de réduire l'inflammation gingivale.  
Ce médicament est une préparation stomatologique anti-infectieuse pour un traitement oral local (code ATC A01AB53).
- CPD :** Médicament non soumis à prescription médicale.
- Indication revendiquée pour la demande d'accès direct :** « Traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale et lors de soins post-opératoires en odonto-stomatologie. ».
- Posologie :** 10 à 15 ml de solution 2 fois par jour. Si nécessaire, cette posologie peut être portée à 3 fois par jour, sachant que la dose maximale est de 20 ml (à diluer), 3 fois par jour.
- La durée de traitement :** La durée du traitement peut être de 2 semaines dans les inflammations gingivales et les parodontites. La durée de traitement ne pourra être prolongée au-delà de 2 semaines que sur avis médical.
- Les conditionnements concernés par la demande de libre accès :** 15 ml en flacon, boîte de 6 / 90ml en flacon / 200ml et de 500ml en flacon.

**Modification et adaptation des annexes (RCP, Notice) de l'AMM :** aucune modification

Cette demande a été discutée lors du GT PMF du 16.10.2014. Un résumé de la discussion se trouve ci-dessous :

*Suite à une question d'un membre sur le statut de cette spécialité, le secrétaire de séance précise que ce produit a la même composition en substances actives que l'Eludril.*

*Ce même membre précise qu'il n'y a pas de problème d'utilisation de l'Eludril même si on peut se poser la question de*

résistance aux antiseptiques comme pour les antibiotiques.

Un évaluateur Agence précise que l'Agence n'a pas trop avancé sur ce sujet de résistance aux antiseptiques.

Un membre souligne qu'il n'y a aucune étude qui montre l'intérêt du Chlorobutanol. L'Eludril est souvent utilisé suite à une prescription. Il n'y a pas de mésusage connu avec l'Eludril.

Accepter le libre accès de ce produit générique reviendrait à préconiser l'utilisation de cette association en premier or est-ce vraiment souhaitable ?

Un autre expert précise que le RCP de l'Eludril mentionne une activité antiseptique démontrée sur certains germes. Tous les membres s'accordent sur le fait que la même démonstration devra être apportée par le générique si elle n'a pas encore été faite.

Une discussion a suivi sur le libellé des indications : « affection cavité buccale » et « soin post opératoire ». Est-ce compréhensible par le patient ?

Enfin, un expert demande l'ajout d'une rubrique « conseil d'éducation sanitaire » dans la notice.

Sur la base de cette discussion et de l'avis du GT PMF, la demande de mise en accès direct de cette spécialité a donné lieu à un projet d'avis défavorable qui a été notifié au demandeur aux motifs suivants :

*La preuve de l'activité antiseptique conformément aux normes Européennes EN 1040 et EN 1275 n'avait pas été apportée dans le dossier*

*Par ailleurs, l'expertise clinique déposée à l'appui de la demande n'était pas satisfaisante par l'absence d'analyse de la notice de l'AMM et l'insuffisance des conseils d'éducation sanitaire.*

Les laboratoires Biogaran ont adressé une réponse au projet d'avis défavorable. Il en ressort de l'évaluation de cette réponse que :

- la preuve de l'activité antiseptique aux normes Européennes EN 1040 et EN 1275 n'a toujours pas été apportée. Aucun élément scientifique n'a été versé à ce sujet.

- la notice n'a pas été analysée au regard de la demande de l'accès libre. Or l'article R.5121-202 du Code de la Santé Publique précise que les informations figurant dans la notice doivent permettre l'utilisation sans qu'une prescription médicale n'ait été établie. Les différentes posologies ne sont pas explicites et la durée de traitement proposée ne correspond pas à l'ensemble des indications thérapeutiques possibles dans les affections de la cavité buccale.

- Les conseils d'éducation sanitaires versés n'ont pas été justifiés.

Dans sa réponse, le laboratoire propose des conseils dans la rubrique 3 de la notice. Ces conseils sont mentionnés sans justification sur leur nature, leur formulation ni leur insertion dans la rubrique 3 de la notice (rubrique prévue pour la posologie et le mode d'administration)

Ainsi, certains conseils du laboratoire sur l'alimentation (ex : alimentation régulière, variée et équilibrée) ne semblent pas pertinents dans les troubles de la cavité buccale, de même, certaines formulations sont difficilement compréhensibles pour le patient. (parodontite, plaque dentaire ...).

Un expert considère que le « problème » posé est plus « réglementaire » que « technique ».

Un évaluateur ANSM rappelle que la démonstration de l'activité antiseptique selon les normes européennes précitées est une exigence de la Pharmacopée et que le laboratoire aurait dû se mettre en conformité avec cette exigence.

Un autre évaluateur ANSM précise que les laboratoires ont eu le temps nécessaire pour se conformer à la réglementation et que les demandes de modifications introduites par les laboratoires sont une occasion pour mettre à jour les dossiers.

Un expert considère que les produits dont les AMM sont anciennes et non mises à jour posent souvent de problèmes.

#### Question posée 1

La demande de libre accès de la spécialité CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL BIOGARAN CONSEIL 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml, solution pour bain de bouche en flacon est-elle acceptable malgré l'absence de la preuve de l'activité antiseptique conformément aux normes européennes EN 1040 et EN 1275 ?

#### Votes

|                                     |     |
|-------------------------------------|-----|
| Nombre de votants sur nombre global | 8/8 |
| Nombre d'avis favorables            | 0   |
| Nombre d'avis défavorables          | 8   |
| Nombre d'abstention                 | 0   |



|   |   |                 |
|---|---|-----------------|
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |   |                 |
| <i>Avis majoritaires</i>                | A l'unanimité, les experts du GT rejettent la demande du libre accès de ce médicament sans une preuve de son activité antiseptique conformément aux normes européennes EN 1040 et EN 1275 |                 |
| <i>Avis minoritaires</i>                |   |                 |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>  | <b>Échéance</b> |
|   |   |                 |

|   |   |                 |
|---|---|-----------------|
| <b>Question posée 2</b>                 | Si oui, faut-il apporter des améliorations au libellé proposé pour la notice afin de le rendre compatible avec la mise en accès libre ? |                 |
| <b>Votes</b>                            |   |                 |
| Nombre de votants sur nombre global     |   | 0               |
| Nombre d'avis favorables                |   | 0               |
| Nombre d'avis défavorables              |   | 0               |
| Nombre d'abstention                     |   | 0               |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |   |                 |
|   | Compte tenu de l'avis sur la première question, la deuxième question n'a pas été débattue ni mise au vote.                              |                 |
| <i>Avis majoritaires</i>                |   |                 |
| <i>Avis minoritaires</i>                |   |                 |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>  | <b>Échéance</b> |
|   |   |                 |

### Dossier 3

|   |   |
|---|---|
| <b>2.3 Nom du dossier</b>                 | CHARBON DE BELLOC 125 mg, capsule molle |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/>     |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>                |
| Firme concernée                           | SUPER DIET                              |
| Horaire de passage                        | 11h00 – 11h15                           |

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance                              |                                  |                                  |
|-------------|------------|--------------|-------------|---------|---|----------------------------------|----------------------------------|
|             |            |              |             |         | Si DPI > 1 an                                     | Si niveau 1                      | Si niveau 2                      |
|             |            |              |             |         | Sortie <input type="checkbox"/>                   | Sortie <input type="checkbox"/>  | Sortie <input type="checkbox"/>  |
|             |            |              |             |         | Absent <input type="checkbox"/>                   | Absent <input type="checkbox"/>  | Absent <input type="checkbox"/>  |
|             |            |              |             |         | Présent <input type="checkbox"/>                  | Présent <input type="checkbox"/> | Présent <input type="checkbox"/> |
|             |            |              |             |         | DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> |                                  |                                  |

|   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| <b>Critères de passage</b>  |  |                                     |
| Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques   |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Adéquation du développement avec les pratiques  |  | <input type="checkbox"/>            |
| Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Caractère innovant du dossier   |  | <input type="checkbox"/>            |

## Références documentaires

- Projet de modifications de la notice et de l'étiquetage
- Clinical Overview
- PSUR

## Présentation de la problématique

Le laboratoire SUPER DIET dépose une demande de variation de type II (modification de l'information) dans le cadre de la mesure « Médicaments de médication officinale » pour leur spécialité CHARBON DE BELLOC 125 mg, capsule molle. Cette spécialité a été autorisée en France le 8 avril 1999 avec les numéro(s) d'AMM suivants :

- 350 862-1: 36 capsules molles en boîte métallique.
- 350 863-8: 36 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Alu).
- 363 844-7: 60 capsules molles sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Alu).

CHARBON DE BELLOC peut être délivré sans prescription médicale. Cette spécialité n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables. La publicité Grand Public est autorisée pour CHARBON DE BELLOC.

### Indication actuelle :

- **RCP** : « Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles digestives, notamment avec météorisme »
- **Notice** : « Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans dans le traitement des digestions difficiles notamment avec ballonnement intestinal ».

### Posologie et mode d'administration :

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans  
2 capsules, deux à trois fois par jour.

### Statut revendiqué par le laboratoire pour sa demande :

**CAS N°3 des demandes d'inscription sur la liste « Médicament de Médication officinale » (mise en accès direct dans les officines) des spécialités de PMF disposant d'une AMM. :**

- Le principe actif n'est pas référencé dans la liste des médicaments de médecine officinale (ANSM – juin 2015) ;
- l'indication figure en Annexe I de la liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF1 à la rubrique 3 « Troubles gastro-intestinaux : Ballonnement abdominal et flatulences ».

### Adaptation de l'information :

Le laboratoire propose d'ajouter :

- une durée de traitement au RCP : 5 à 10 jours
- et, si les symptômes persistent ou s'aggravent un avis médical est requis.

## DONNEES FOURNIES PAR LE LABORATOIRE

Conformément à la documentation requise pour les cas n°3, le laboratoire fournit :

- un clinical overview pour justifier l'adéquation de la spécialité à l'accès direct ;
- un projet de RCP, notice et étiquetage ;

Il précise, en outre, les conditionnements revendiqués.

## Clinical overview

- Données pharmacologiques

L'effet clinique du charbon activé n'est expliqué par aucune étude in vitro. Le charbon activé adsorbe les gaz soufrés mais pas l'hydrogène ni le CO<sub>2</sub>.

<sup>1</sup> ANSM. ANNEXE I. Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF; <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/%28offset%29/0>.

- Données cliniques

La recherche bibliographique a identifié 6 études cliniques. L'effet du charbon activé dans chacune de ces études est résumé dans le tableau suivant :

| Etude  | N  | Dose  | Induction | [H] air expiré | Nbre gaz émis | Amélioration symptômes | Temps d'évaluation |
|--|----|---|-----------|----------------|---------------|------------------------|--------------------|
| Hall (1981)<br>DA vs Pla                                   | 13 | 582 mg x 2 à 2h d'intervalle                            | Haricots  | +              | +             |                        | 7h après le repas  |
| Jain (1986)<br>DA vs Pla                                   | 99 | 1040 mg x 2 à 1h d'intervalle                           | Lactulose | +              |               | +                      | Pendant 4h30       |
| Mann (2003)<br>Patients sains vs patients avec troubles GI | 11 | 1560 mg   | Lactulose | +              |               | +                      | ?                  |
| White (1991)<br>DA vs Pla                                  | 53 | 520 mg toutes les 30' jusqu'à disparition des symptômes | Haricots  |                |               | +                      | Pendant 2h         |
| Potter (1985)<br>DA vs Pla                                 | 10 | 500 mg toutes les 30' jusqu'à 2 g                       | Haricots  | NS             |               |                        | Pendant 9h         |
| Sharez (1999) par rapport à la baseline                    | 5  | 2.1g/j (520 mg x 4) pendant 7j                          | 0         |                | NS            | NS                     | A J3 et J7         |

Le laboratoire conclut que **plusieurs études cliniques soutiennent l'efficacité de l'administration orale de charbon activé dans l'indication thérapeutique revendiquée et que** les résultats ont montré qu'un traitement à base de charbon activé permet de diminuer la production de gaz intestinaux. Enfin, la bibliographie n'a pas permis de mettre en avant un rapport effet /dose.

Le laboratoire estime que pour ce type de trouble bénin pouvant facilement être auto-diagnostiqué par le patient, une durée de traitement de 5 à 10 jours peut être conseillée.

Cependant, l'information suivante sera rapportée sur le nouveau projet de RCP : « Si les symptômes persistent ou s'aggravent, un avis médical est requis. »

- Données de Sécurité

Le laboratoire précise qu'aucun effet secondaire et/ou indésirable n'a été rapporté dans les études cliniques présentées ci-dessus et que la recherche bibliographique effectuée sur la substance active n'a pas permis de mettre en évidence (aux doses usuelles d'utilisation) des données sur la toxicologie de cette dernière.

Le demandeur fournit les PSUR pour la période 2003 à 2008 et précise qu'au cours de cette période, aucun cas de pharmacovigilance n'a été rapporté suite à l'utilisation de CHARBON DE BELLOC 125 mg, capsule molle.

Enfin, selon le laboratoire, le recul de commercialisation dont bénéficie la spécialité (sur la période 2004 à 2014, correspondant à la consommation de 20 millions de capsules) atteste de sa sécurité d'utilisation.

Par ailleurs, compte tenu que le charbon diminue la résorption digestive de certains médicaments ingérés simultanément, le RCP sera complété en ce sens et mentionnera aussi : « Par mesure de précaution, il convient de prendre le charbon activé à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible) ».

### NOTE D'ÉVALUATION INTERNE

A noter, l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM des médicaments de PMF, du 27 mai 2005, établit une liste des indications/pathologies /situations cliniques nécessitant un avis médical, qui ne relèvent donc pas de l'accès direct. Ainsi à la rubrique 3. Gastroentérologie figure l'indication suivante : Troubles fonctionnels de l'intestin ou syndrome de l'intestin irritable.

Par ailleurs, les spécialités de libre accès ayant pour indication « Flatulences » sont :

- IMONOGAS 240 mg, capsule molle Siméticone 30 capsules

RCP : Traitement symptomatique des ballonnements abdominaux (flatulences) chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 15 ans).

Notice : IMONOGAS agit en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz, provoquant ainsi leur coalescence. Il est utilisé dans le traitement symptomatique du météorisme abdominal (flatulences) qui donne la sensation de ballonnement

- SILIGAZ, capsule Siméticone 32 capsules

RCP : Traitement symptomatique des ballonnements abdominaux (flatulences) chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 15 ans).  
 Notice : Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans en cas de ballonnement intestinal et de flatulences.

Il est rappelé qu'il n'existe pas à ce jour de médicament en libre accès à base de charbon.  
 Certains experts considèrent l'effet bénéfique de ce médicament comme marginal mais reconnaissent aussi que l'effet délétère paraît aussi nul. Un expert considère que ce médicament est toutefois à déconseiller chez les personnes ayant une hypomotilité du transit intestinal.  
 Le problème de l'interaction du charbon avec d'autres médicaments a été évoqué. Toutefois, ce point a été considéré comme bien traité par l'ajout d'une précaution d'emploi dans le RCP.  
 Le libellé de l'indication a été discuté. Certains experts proposent de mettre en avant dans l'indication les notions de « ballonnement » et de « flatulence » au lieu de « manifestations fonctionnelles digestives » et de renforcer le rôle des mesures d'hygiène et de diététique.  
 La durée du traitement et le nombre total d'unités ont été considérés comme acceptables pour un usage en libre accès.

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Question posée 1</b>                 | La demande de libre accès pour la spécialité Charbon de belloc 125 mg, capsule molle en présentations de 36 et 60 unités, est-elle acceptable ? |  |
| <b>Votes</b>                            |   |  |
|   | Nombre de votants sur nombre global   | 8/8  |
|   | Nombre d'avis favorables  | 8  |
|   | Nombre d'avis défavorables  | 0  |
|   | Nombre d'abstention   | 0  |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |   |  |
|   | <i>Avis majoritaires</i>  | A l'unanimité, les experts du GT se prononcent favorablement à la demande du libre accès de la spécialité Charbon de belloc en présentations de 36 et 60 unités.   |
|   | <i>Avis minoritaires</i>  |  |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>  | <b>Échéance</b>  |
|   |   |  |
| <b>Question posée 2</b>                 | Si oui, les modifications apportées aux libellés des annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) sont-elles acceptables et suffisantes ?         |  |
| <b>Votes</b>                            |   |  |
|   | Nombre de votants sur nombre global   | 8/8  |
|   | Nombre d'avis favorables  | 8  |
|   | Nombre d'avis défavorables  | 0  |
|   | Nombre d'abstention   | 0  |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |   |  |
|   | <i>Avis majoritaires</i>  | A l'unanimité, les experts du GT se prononcent favorablement aux modifications apportées aux libellés des annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage). Toutefois, les experts proposent de modifier le libellé de l'indication qui deviendrait : « Ce médicament est proposé dans le traitement des ballonnements et flatulences en complément des mesures hygiéno-diététiques ».<br><br>De même, le médicament sera réservé à l'adulte et aux enfants de plus de 15 ans. |
|   | <i>Avis minoritaires</i>  |  |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>  | <b>Échéance</b>  |
|   |   |  |

**Dossier 4**

|   |  |
|---|--|
| <b>2.4 Nom du dossier</b>                 | <b>DUOFILM, solution pour application locale</b> |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/>              |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>                         |
| Numéro CIP                                | 3400932463749                                    |
| Firme concernée                           | STIEFEL (exploitant : GSK)                       |
| Horaire de passage                        | 11h15 – 11h35                                    |

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance                              |                                  |                                  |
|-------------|------------|--------------|-------------|---------|---|----------------------------------|----------------------------------|
|             |            |              |             |         | Si DPI > 1 an                                     | Si niveau 1                      | Si niveau 2                      |
|             |            |              |             |         | Sortie <input type="checkbox"/>                   | Sortie <input type="checkbox"/>  | Sortie <input type="checkbox"/>  |
|             |            |              |             |         | Absent <input type="checkbox"/>                   | Absent <input type="checkbox"/>  | Absent <input type="checkbox"/>  |
|             |            |              |             |         | Présent <input type="checkbox"/>                  | Présent <input type="checkbox"/> | Présent <input type="checkbox"/> |
|             |            |              |             |         | DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> |                                  |                                  |

| Critères de passage   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques   |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Impact majeur de santé publique   |  | <input type="checkbox"/>            |
| Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Caractère innovant du dossier   |  | <input type="checkbox"/>            |

**Références documentaires**

- Rapport de données de Pharmacovigilance.
- Rapport de Tolérance
- Projets d'annexes

**Présentation de la problématique**

Le laboratoire GSK (exploitant de la spécialité) dépose pour le compte de STIEFEL une demande de mise en accès direct pour la spécialité DUOFILM qui se présente en flacon de 15 ml (CIP 34009 324 637 4 9). Cette spécialité, à base d'acide lactique et d'acide salicylique, a été autorisée en France le 21 mai 1981, elle peut actuellement être délivrée sans prescription médicale. Elle n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables et sa publicité Grand Public est autorisée.

**Indication actuelle :**

- **RCP** : "Traitement des verrues plantaires, des verrues vulgaires de la main et des verrues "mosaïque".
- **Notice** : "Traitement des verrues plantaires, des verrues vulgaires de la main et des verrues "mosaïque".

**Posologie et mode d'administration :**

Usage externe.

- Savonner et rincer soigneusement l'endroit à traiter. Sécher.
- A l'aide du pinceau, appliquer le liquide sur la verrue sans déborder sur la peau saine.
- L'application est à renouveler tous les jours, de préférence le soir, pendant 6 à 12 semaines environ. Une interruption précoce du traitement peut entraîner des rechutes. Si l'application est effectuée le matin, protéger avec un petit pansement adhésif.
- Tous les 2 ou 3 jours, frotter doucement la surface des verrues avant l'application avec une lime en carton ou une pierre ponce en évitant de faire saigner et de manière à supprimer la partie superficielle rugueuse de la verrue. Si un saignement se produit, arrêter le traitement pendant 3 jours.

### **Statut revendiqué par le laboratoire pour sa demande :**

**CAS N°3 des demandes d'inscription sur la liste « Médicament de Médecation officinale » (mise en accès direct dans les officines) des spécialités de PMF disposant d'une AMM. :**

- Le principe actif (association d'acide lactique et d'acide salicylique) n'est pas référencé dans la liste des médicaments de médecine officinale (ANSM – juin 2015) ;
- l'indication figure en Annexe I de la liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF à la rubrique 3 "Verrues vulgaires (traitement local)".

### **Adaptation de l'information :**

Le laboratoire apporte des modifications au RCP et à la notice et propose d'ajouter une durée de traitement au RCP : **12 semaines**, si les symptômes persistent ou s'aggravent un avis médical est requis.

### **DONNEES FOURNIES PAR LE LABORATOIRE**

Le laboratoire fournit :

- Un rapport de données de pharmacovigilance
- Les volumes de vente depuis le 01 octobre 2012
- Un rapport de tolérance (Safety Report).

Sur la période du 1<sup>er</sup> octobre 2012 au 31 mai 2015, 3 cas d'effets indésirables ont été rapportés :

- 1 cas d'inefficacité
- 1 cas d'eczéma avec cloques
- 1 cas d'application après la date de péremption.

Le laboratoire considère que le patient peut prendre en charge lui-même sa pathologie sans nécessité de diagnostic médical préalable ni de surveillance médicale particulière. Il considère aussi que le dernier PSUR de la spécialité continue à être favorable dans le traitement des verrues.

Un expert estime que le profil de tolérance du produit est un point fort à retenir. En effet, malgré le risque de brûlures ou de nécrose sur la peau saine, peu d'effets indésirables sont rapportés après application de verrucides. Cet expert n'est pas contre le libre accès. Toutefois, il estime que le terme « verrue mosaïque » dans l'indication n'évoque pas de tableau clinique parlant pour la majorité des utilisateurs potentiels. Les autres experts sont d'accord et proposent de limiter l'indication à « verrues plantaires » et « verrues vulgaires ». De plus, ils insistent tous sur la nécessité de précaution d'emploi chez les diabétiques et les personnes souffrant de neuropathie périphérique.

Un expert précise qu'il n'est pas contre le libre accès si l'obtention du médicament est accompagnée d'une information précise de la part du pharmacien.

Un autre expert s'oppose au libre accès car il estime qu'il nécessite un conseil très approfondi.

La tranche d'âge pour l'utilisation chez l'enfant a été discutée. Les experts s'accordent sur une utilisation à partir de 6 ans. Par ailleurs, la durée de traitement de 12 semaines (avant un éventuel avis médical) semble excessive pour la majorité des experts qui proposent de la limiter à 6 semaines.

Enfin, un expert souligne une contradiction dans un libellé de la notice avec un usage en automédication. En conséquence, il a été convenu de le rectifier ainsi : « Ce médicament peut être utilisé en automédication c'est-à-dire utilisé sans consultation ni prescription d'un médecin ».

|                                     |  |     |
|-------------------------------------|--|-----|
| <b>Question posée 1</b>             | La demande de libre accès pour la spécialité DUOFILM, solution pour application locale , est-elle acceptable ? |     |
| <b>Votes</b>                        |  |     |
| Nombre de votants sur nombre global |  | 8/8 |
| Nombre d'avis favorables            |  | 7   |
| Nombre d'avis défavorables          |  | 1   |
| Nombre d'abstention                 |  | 0   |

|   |  |
|---|--|
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |  |
| <i>Avis majoritaires</i>                | La majorité des experts se prononcent favorablement au libre accès de la spécialité Duofilm, solution pour application locale, à condition que certaines modifications soient apportées aux annexes de l'AMM (RCP, notice et étiquetage).  |
| <i>Avis minoritaires</i>                | Un expert considère que le libre accès n'est pas compatible avec le conseil approfondi nécessaire qui doit accompagner l'utilisation de ce médicament.   |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b> <span style="float: right;"><b>Échéance</b></span>  |
| <b>Question posée 2</b>                 | Si oui, les modifications apportées aux libellés des annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) sont-elles acceptables et suffisantes ?  |
| <b>Votes</b>                            |  |
| Nombre de votants sur nombre global     | 8/8  |
| Nombre d'avis favorables                | 8  |
| Nombre d'avis défavorables              | 0  |
| Nombre d'abstention                     | 0  |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |  |
| <i>Avis majoritaires</i>                | A l'unanimité, les experts acceptent les modifications proposées aux libellés des annexes de l'AMM. Toutefois, ils apportent d'autres modifications qui conditionnent leur accord pour le libre accès : <ul style="list-style-type: none"> <li>- suppression du terme « verrue mosaïque » de l'indication,</li> <li>- réserver l'utilisation chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans,</li> <li>- limiter la durée d'utilisation (avant éventuel avis médical) à 6 semaines.</li> </ul> |
| <i>Avis minoritaires</i>                |  |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b> <span style="float: right;"><b>Échéance</b></span>  |

| Dossier 5                                 |  |
|---|--|
| <b>2.5 Nom du dossier</b>                 | <b>EOSINE AQUEUSE A 2 POUR CENT GILBERT, solution pour application locale</b>  |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/>  |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>   |
| Numéro CIP                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 34009 337 658 5 9: 2 ml en récipient unidose (polyéthylène). Boîte de 10.</li> <li>• 34009 334 361 1 7: 5 ml en récipient unidose (polyéthylène). Boîte de 5.</li> <li>• 34009 331 602 8 9: 5 ml en récipient, unidose (polyéthylène). Boîte de 10.</li> <li>• 34009 334 362 8 5: 5 ml en récipient unidose (polyéthylène). Boîte de 15.</li> </ul> |
| Firme concernée                           | Laboratoires GILBERT   |
| Horaire de passage                        | 11h35 – 11h45  |

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance                              |                                  |                                  |
|-------------|------------|--------------|-------------|---------|---|----------------------------------|----------------------------------|
|             |            |              |             |         | Si DPI > 1 an                                     | Si niveau 1                      | Si niveau 2                      |
|             |            |              |             |         | Sortie <input type="checkbox"/>                   | Sortie <input type="checkbox"/>  | Sortie <input type="checkbox"/>  |
|             |            |              |             |         | Absent <input type="checkbox"/>                   | Absent <input type="checkbox"/>  | Absent <input type="checkbox"/>  |
|             |            |              |             |         | Présent <input type="checkbox"/>                  | Présent <input type="checkbox"/> | Présent <input type="checkbox"/> |
|             |            |              |             |         | DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> |                                  |                                  |

| Critères de passage   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques   |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Impact majeur de santé publique   |  | <input type="checkbox"/>            |
| Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Caractère innovant du dossier   |  | <input type="checkbox"/>            |

| Références documentaires   |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>PSUR</li> </ul>             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Annexes de l'AMM</li> </ul> |

### Présentation de la problématique

Le laboratoire Gilbert dépose une demande de variation de type II pour la spécialité Eosine aqueuse à 2% Gilbert présentée sous les formes suivantes :

- 34009 337 658 5 9: 2 ml en récipient unidose (polyéthylène). Boîte de 10.
- 34009 334 361 1 7: 5 ml en récipient unidose (polyéthylène). Boîte de 5.
- 34009 331 602 8 9: 5 ml en récipient, unidose (polyéthylène). Boîte de 10.
- 34009 334 362 8 5: 5 ml en récipient unidose (polyéthylène). Boîte de 15.

Cette spécialité a été autorisée en France le 24/01/1989, elle peut actuellement être délivrée sans prescription médicale. Elle n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables et sa publicité Grand Public est autorisée.

#### Indication actuelle :

**RCP :** "Traitement d'appoint des affections de la peau primitivement bactérienne ou susceptible de se surinfecter, notamment érythème fessier du nourrisson."

**Notice :** "Traitement d'appoint des lésions de la peau susceptibles de se surinfecter, notamment érythème fessier du nourrisson (irritation et rougeur des fesses chez le nourrisson)."

#### Posologie et mode d'administration :

Voie cutanée exclusivement.

Une à deux fois par jour, appliquer localement à l'aide d'une compresse ou verser directement sur l'endroit à traiter.

#### Statut revendiqué par le laboratoire pour sa demande :

**CAS N°1 des demandes d'inscription sur la liste « Médicament de Médication officinale » (mise en accès direct dans les officines) des spécialités de PMF disposant d'une AMM. :**

- Le principe actif est référencé dans la liste des médicaments de médecine officinale ;
- l'indication figure en Annexe I de la liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF155 à la rubrique 3 "Antiseptie ou nettoyage des petites plaies superficielles".

Toutefois, le volume par unidose et le nombre d'unidoses par présentation revendiqués pour l'accès direct dépassent ce qui est déjà inscrit sur la liste de « médication officinale » à savoir 10 unidoses de 2 ml.



### Adaptation de l'information :

Pas de modification du RCP proposée et mise en conformité de la Notice selon le template 7.

Le PSUR portant sur la période du 01/04/2009 au 31/04/2012 rapporte un cas d'ingestion d'une unidose dont le volume n'est pas précisé, le PSUR couvrant les présentations d'unidose de 2, 5, 50 et 100 ml.

Aucune modification du RCP n'a été jugé nécessaire sur cette période.

L'absence de preuve de l'activité antiseptique de cette spécialité a été évoquée. Un évaluateur ANSM a informé le GT que d'autres laboratoires n'ont pas réussi à démontrer cette activité pour l'éosine et qu'il en sera probablement de même pour l'éosine Gilbert. En conséquence, il va falloir certainement rectifier les indications de toutes les spécialités à base d'éosine.

Certains experts précisent que l'absence d'activité antiseptique de l'éosine n'enlève rien à son intérêt thérapeutique dans l'ulcération superficielle cutanée. En effet par son activité asséchante, l'éosine accélère la formation de la croûte. Une indication dans ce sens serait acceptable pour certains experts.

Dans ces conditions et en l'absence de plus d'information sur l'indication, les experts s'accordent sur la difficulté de statuer sur le libre accès de cette spécialité.

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Question posée 1</b>                 | La demande de libre accès pour la spécialité EOSINE AQUEUSE A 2 POUR CENT GILBERT, solution pour application locale en présentation 2 ml (boîte de 10), 5 ml (boîtes de 5, de 10 et de 15 ml) est-elle acceptable ? |  |
| <b>Votes</b>                            |   |  |
|   | Nombre de votants sur nombre global   | 8/8  |
|   | Nombre d'avis favorables  | 0  |
|   | Nombre d'avis défavorables  | 8  |
|   | Nombre d'abstention   | 0  |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |   |  |
|   | <i>Avis majoritaires</i>  | En l'absence de démonstration de l'activité antiseptique de l'éosine et en attendant plus de données sur une éventuelle nouvelle indication qui sera octroyée aux spécialités à base d'éosine, les experts considèrent qu'il n'est pas possible de statuer sur le libre accès de cette spécialité. |
|   | <i>Avis minoritaires</i>  |  |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>  | <b>Échéance</b>  |
|   |   |  |
| <b>Question posée 2</b>                 | Si oui, les libellés des annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) sont-ils acceptables et suffisants ?  |  |
| <b>Votes</b>                            |   |  |
|   | Nombre de votants sur nombre global   | 0  |
|   | Nombre d'avis favorables  | 0  |
|   | Nombre d'avis défavorables  | 0  |
|   | Nombre d'abstention   | 0  |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |   |  |
|   | <i>Avis majoritaires</i>  | Compte tenu de l'avis sur la première question, la deuxième question n'a pas été débattue ni mise au vote.   |
|   | <i>Avis minoritaires</i>  |  |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>  | <b>Échéance</b>  |
|   |   |  |

**Dossier 6**

|   |  |
|---|--|
| <b>2.6 Nom du dossier</b>                 | <b>ALCOOL A USAGE MEDICAL GILBERT 2,5 ml, compresse imprégnée</b>          |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/>  |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>   |
| Numéro CIP                                | 34009 318652 5 4 : 12 sachets papier aluminium polyéthylène de 1 compresse |
| Firme concernée                           | Laboratoires GILBERT   |
| Horaire de passage                        | 11h45 – 11h55  |

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance                              |                                  |                                  |
|-------------|------------|--------------|-------------|---------|---|----------------------------------|----------------------------------|
|             |            |              |             |         | Si DPI > 1 an                                     | Si niveau 1                      | Si niveau 2                      |
|             |            |              |             |         | Sortie <input type="checkbox"/>                   | Sortie <input type="checkbox"/>  | Sortie <input type="checkbox"/>  |
|             |            |              |             |         | Absent <input type="checkbox"/>                   | Absent <input type="checkbox"/>  | Absent <input type="checkbox"/>  |
|             |            |              |             |         | Présent <input type="checkbox"/>                  | Présent <input type="checkbox"/> | Présent <input type="checkbox"/> |
|             |            |              |             |         | DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> |                                  |                                  |

| Critères de passage   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques   |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Impact majeur de santé publique   |  | <input type="checkbox"/>            |
| Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Caractère innovant du dossier   |  | <input type="checkbox"/>            |

**Références documentaires**

- PSUR
- Annexes de l'AMM

**Présentation de la problématique**

Le laboratoire Gilbert dépose une demande de variation de type II pour la spécialité Alcool à usage médical en compresse imprégnée de 2,5 ml présentée en boîte de 12 sachets (CIP 34009 318652 5 4).

Cette spécialité a été autorisée en France le 06 décembre 1976 par visa et par AMM le 30/10/1995, elle peut actuellement être délivrée sans prescription médicale. Elle n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables et sa publicité Grand Public est autorisée.

**Indication actuelle :****RCP :**

- Antiseptie des petites plaies superficielles et peu étendues.
- Préparation de la peau avant injection ou ponction.

Remarque: Les agents à visée antiseptique ne sont pas stérilisants: ils réduisent temporairement le nombre de micro-organismes.

**Notice :**

- Antiseptie des petites plaies superficielles et peu étendues.
- Préparation de la peau avant injection ou ponction.

**Posologie et mode d'administration :**

VOIE CUTANEE.

Extraire la compresse de son emballage et appliquer sur la partie à traiter. Jeter la compresse après usage.

**Statut revendiqué par le laboratoire pour sa demande :**

**CAS N°1 des demandes d'inscription sur la liste « Médicament de Médecation officinale » (mise en accès direct dans les officines) des spécialités de PMF disposant d'une AMM. :**

- Le principe actif est référencé dans la liste des médicaments de médecine officinale ;

- l'indication figure en Annexe I de la liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF à la rubrique 3 "**Antiseptie ou nettoyage des petites plaies superficielles**".

Toutefois, la forme pharmaceutique « compresse » pour l'alcool n'est pas inscrite sur la liste de « médication officinale ».

**Adaptation de l'information :**

Pas de modification du RCP proposée et mise en conformité de la Notice selon le template 7.

Le PSUR portant sur la période du 01/07/2005 au 30/04/2010 ne contient aucun effet indésirable rapporté et indique qu'aucune modification du RCP n'a été jugé nécessaire sur cette période.

Un évaluateur ANSM précise que l'activité antiseptique est démontrée pour l'alcool selon les nouvelles normes. En conséquence, l'indication « antiseptie des petites plaies superficielles et peu étendues » sera maintenue.

Un expert considère que l'indication « préparation de la peau avant injection ou ponction » n'est pas adaptée à un usage en automédication. L'évaluateur ANSM précise que cette indication ne sera pas retenue pour l'accès libre.

Un expert demande s'il ne faut pas exiger la preuve de l'activité antiseptique sur la compresse imprégnée et ne pas se contenter de l'activité antiseptique de la solution d'alcool seule. La majorité des experts considèrent qu'une telle exigence n'est pas nécessaire.

Enfin, le GT s'est assuré de la présence d'une contre-indication de ce produit chez l'enfant de moins de 30 mois étant donné le risque d'absorption cutanée chez le nourrisson. Par ailleurs, le GT a pris acte de l'absence d'une durée de traitement dans les annexes, compte tenu de la nature de la substance active et de l'utilisation de la spécialité.

|   |  |   |
|---|--|---|
| <b>Question posée 1</b>                 | La demande de libre accès pour la spécialité Alcool à usage médical Gilbert, 2.5 ml, compresse imprégnée, en présentation de boîte de 12 sachets est-elle acceptable ? |   |
| <b>Votes</b>                            |  |   |
|   | Nombre de votants sur nombre global  | 8/8   |
|   | Nombre d'avis favorables   | 8   |
|   | Nombre d'avis défavorables   | 0   |
|   | Nombre d'abstention  | 0   |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |  |   |
|   | <i>Avis majoritaires</i>   | Les experts du GT se prononcent à l'unanimité en faveur de la mise en libre accès de la spécialité Alcool à usage médical Gilbert, 2.5 ml, compresse imprégnée, en présentation de boîte de 12 sachets. |
|   | <i>Avis minoritaires</i>   |   |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>   | <b>Échéance</b>   |
|   |  |   |
| <b>Question posée 2</b>                 | Si oui, les libellés des annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) sont-ils acceptables et suffisants ?   |   |
| <b>Votes</b>                            |  |   |
|   | Nombre de votants sur nombre global  | 8/8   |
|   | Nombre d'avis favorables   | 8   |
|   | Nombre d'avis défavorables   | 0   |
|   | Nombre d'abstention  | 0   |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |  |   |
|   | <i>Avis majoritaires</i>   | Les libellés des annexes de l'AMM sont acceptés à l'unanimité. L'indication « préparation de la peau avant injection ou ponction » n'y figure pas   |
|   | <i>Avis minoritaires</i>   |   |
| <b>Proposition d'action :</b>           | <b>Par</b>   | <b>Échéance</b>   |
|   |  |   |

## Dossiers Thématiques

|                           |                                     |
|---------------------------|-------------------------------------|
| <b>3.1 Nom du dossier</b> | Arbres décisionnels                 |
| Dossier thématique        | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Horaire de passage        | 11h55 – 12h00                       |

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance   |  |  |
|-------------|------------|--------------|-------------|---------|--|--|--|
|             |            |              |             |         | <b>Si DPI &gt; 1 an</b><br>Sortie <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/><br>DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> | <b>Si niveau 1</b><br>Sortie <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> | <b>Si niveau 2</b><br>Sortie <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> |

### Information

Le secrétaire de séance Informe les membres du GT de la décision de l'Agence de ne pas poursuivre le travail de validation des « arbres décisionnels » destinés aux pharmaciens dans le cadre de leur activité de conseil en officine. En effet, l'Agence estime que cette activité relève de la compétence de la HAS.

## 3.2 Nom du dossier

|                           |                                     |
|---------------------------|-------------------------------------|
| <b>3.2 Nom du dossier</b> | Dimenhydrinate et Diphenhydramine   |
| Dossier thématique        | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Horaire de passage        | 11h55 – 12h00                       |

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance   |  |  |
|-------------|------------|--------------|-------------|---------|--|--|--|
|             |            |              |             |         | <b>Si DPI &gt; 1 an</b><br>Sortie <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/><br>DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> | <b>Si niveau 1</b><br>Sortie <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> | <b>Si niveau 2</b><br>Sortie <input type="checkbox"/><br>Absent <input type="checkbox"/><br>Présent <input type="checkbox"/> |

### Information

Information sur la décision de l'Agence de supprimer les spécialités à base de Dimenhydrinate et Diphenhydramine de la liste de médication officinale.

Le secrétaire de séance informe les membres du GT que les résultats de l'enquête d'addictovigilance relative aux spécialités à base de dimenhydrinate et de diphenhydramine, utilisées en tant qu'antinaupathiques montrent que des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné sont régulièrement rapportés depuis 2003, chez des adolescents ou des jeunes adultes pour un usage festif et chez des patients souffrant de troubles psychologiques ou ayant des antécédents d'abus et/ou de dépendance. Le nombre de cas est relativement constant dans le temps mais probablement très sous-notifié dans la mesure où ces spécialités ne sont pas soumises à prescription médicale obligatoire. Toutefois, des cas inquiétants de soumission chimique ont récemment été rapportés, justifiant la poursuite d'une surveillance particulière de ces spécialités.

Au vu de ce qui précède et au vu des résultats et pour les motifs exhaustivement développés dans le rapport élaboré par le CEIP de Poitiers en conclusion de l'enquête officielle d'addictovigilance, il convenait dans l'intérêt des patients d'actualiser l'information médicale contenue dans les RCP et dans les notices des spécialités concernées, afin d'y mentionner le risque d'abus et de pharmacodépendance.

Ainsi les rubriques « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « 4.8 Effets indésirables » ont été rectifiées en ce sens.

De plus, ces spécialités ont été supprimées de la liste des médicaments de médication officinale pouvant être présentés en accès direct au public.

|                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>3.3 Nom du dossier</b> | Projet de mise à jour de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative |
| Dossier thématique        | <input checked="" type="checkbox"/>  |
| Horaire de passage        | 12h00 – 13h00  |

| Nom, Prénom | DPI > 1 an | Type de lien | Niveau lien | Période | Traitement en séance                              |                                  |                                  |
|-------------|------------|--------------|-------------|---------|---|----------------------------------|----------------------------------|
|             |            |              |             |         | Si DPI > 1 an                                     | Si niveau 1                      | Si niveau 2                      |
|             |            |              |             |         | Sortie <input type="checkbox"/>                   | Sortie <input type="checkbox"/>  | Sortie <input type="checkbox"/>  |
|             |            |              |             |         | Absent <input type="checkbox"/>                   | Absent <input type="checkbox"/>  | Absent <input type="checkbox"/>  |
|             |            |              |             |         | Présent <input type="checkbox"/>                  | Présent <input type="checkbox"/> | Présent <input type="checkbox"/> |
|             |            |              |             |         | DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/> |                                  |                                  |

| Critères de passage   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques   |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Adéquation du développement avec les pratiques  |  | <input type="checkbox"/>            |
| Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire |  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Caractère innovant du dossier   |  | <input type="checkbox"/>            |

### Présentation de la problématique

Première discussion générale sur une proposition d'actualisation de l'annexe I (liste des indications/ pathologies/ situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF) dans le cadre d'un projet de mise à jour de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative.

Le secrétaire de séance informe les membres du GT du souhait du groupe de travail CSIS/CSF sur l'automédication d'une mise à jour de « l'avis aux fabricants concernant les demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments de prescription médicale facultative » datant de 2005. De même, il précise que le projet d'actualisation de l'annexe I de cet avis qui est soumis pour avis au GT PMF est une proposition des industriels concernés par l'automédication.

Certains évaluateurs ANSM ont exprimé leur réserve sur la liste des indications proposées en raison d'absence de tout argumentaire en lien avec les substances actives concernées.

Le secrétaire de séance explique qu'il s'agit d'élargir, si possible, le champ des indications acceptables pour un usage en PMF (ne nécessitant pas obligatoirement un avis ou un suivi médical) et que cela ne change rien aux conditions de délistage des substances actives pouvant revendiquer ce type d'indications.

Faute de temps, seules les propositions d'indications relatives aux troubles cutanés ont été discutées. La majorité de ces indications ont été rejetées pour l'une et/ou l'autre des raisons suivantes : Autodiagnostic difficile ou perte de chance en cas d'échec de diagnostic ou de traitement. Les propositions relatives aux autres indications/ pathologies/ situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF seront discutées lors des prochains GT.