

Numero unique de document : GT282015011  
Date document : 8/06/2015  
Direction : Evaluation  
Personne en charge : Antoine SAWAYA

## GT 28 Médicaments de Prescription Médicale Facultative – N° 2015-01

Séance du 11 Juin 2015 de 10h à 13h en salle A015

### Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Adoption du CR du GT 28 PMF N°2014-06 par voie écrite	Pour information
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
2.1	XERCLEAR	Pour discussion
2.2	ATROVENT NASAL	Pour discussion
2.3	MYCOHYDRALIN 500 mg, comprimé vaginal	Pour discussion
2.4	DOXYLAMINE, comprimé	Pour discussion
<b>3.</b>	<b>Tour de Table</b>	

### Dossier 1

	<b>Nom du dossier</b>	XERCLEAR 50mg/10mg/g, crème
	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 GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC sollicitent en France l'obtention du statut de prescription médicale facultative pour la spécialité XERCLEAR 50mg/10mg/g, crème, actuellement sous prescription médicale obligatoire (liste I). Cette demande s'accompagne de la modification des conditions d'exonération de la liste I des substances vénéneuses de l'hydrocortisone.

XERCLEAR 50mg/10mg/g, crème est une association de 50 mg aciclovir et de 10 mg hydrocortisone pour 1 g de crème qui a obtenu une AMM le 20 avril 2010 en France (procédure décentralisée) pour l'indication "Traitement des signes précoces et des symptômes de l'herpès labial récurrent (boutons de fièvre) pour réduire l'évolution des boutons de fièvre en lésions ulcératives chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents (âgés de 12 ans et plus)".

A l'issue de cette procédure, XERCLEAR a été autorisé dans 7 pays sous prescription médicale obligatoire (PMO) et dans 7 pays sans prescription (PMF). Cette association n'est actuellement pas commercialisée en France, mais a déjà été lancée au niveau mondial dans 7 pays sous PMF et dans 2 pays sous PMO.

La proposition de modification des conditions de prescription et de délivrance est accompagnée d'une proposition de modifications de l'information produit (RCP, notice, étiquetage) afin de permettre une utilisation sans prescription

médicale de XERCLEAR, dans le respect du libellé validé lors de la procédure décentralisée.

L'hydrocortisone a déjà été exonérée de la liste I des substances vénéneuses par l'arrêté paru au JO du 29 mai 1999 pour les conditions suivantes en usage topique :

	Non divisée en prises Concentration maximale %	Quantité maximale de substance remise au public
Exonération actuelle	0.5g / 100mL (0.5%)	75 mg

La demande GSK porterait l'exonération dans les conditions suivantes :

	Non divisée en prises Concentration maximale %	Correspondant à une Quantité maximale de substance remise au public
Demande de GSK SGP	1g / 100g (1%)	20 mg pour un tube de 2g

Un dispositif de formation pour le personnel officinal est envisagé par le laboratoire pour l'appropriation du bon usage de XERCLEAR.

Les éléments suivants résument les caractéristiques du produit et les données fournies à l'appui de la demande :

- **Principes actifs** : aciclovir, hydrocortisone.
- **Autres spécialités contenant les mêmes PA en FR** : NA
- **CPD** : Médicament soumis à prescription médicale (Liste I) en FR.
- **Indication actuelle = indication revendiquée pour la demande d'exonération** : "Traitement des signes précoces et des symptômes de l'herpès labial récurrent (boutons de fièvre) pour réduire l'évolution des boutons de fièvre en lésions ulcératives chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents (âgés de 12 ans et plus)".

Il est à noter que les poussées d'herpès labial localisé figurent sur la liste des indications reconnues comme adaptées à un usage en PMF.

- **Posologie** : Voie cutanée. XERCLEAR doit être appliqué 5 fois par jour, toutes les 3-4 heures environ pendant la journée. Le traitement doit être initié aussi précocement que possible, de préférence immédiatement après l'apparition des premiers signes ou symptômes. Une quantité suffisante de crème doit être appliquée à chaque fois pour couvrir toutes les lésions, y compris leurs bords extérieurs.
- **La durée de traitement** : 5 jours. Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien après 10 jours.
- **Le conditionnement concerné par la demande libre accès** : tube de 2 g (34009 350 478 7 8) et tube de 2 g muni d'un bouchon à vis (34009 275 132 5 1)
- **Modification et adaptation des annexes (RCP, Notice) de l'AMM** : cf tableau comparatif
- **Contexte et données** :

En vue d'appuyer leur demande et de démontrer que la spécialité XERCLEAR ne répond à aucun des 4 critères applicables aux médicaments soumis à prescription médicale obligatoire (Article 71(1) de la directive 2001/83/EC), les laboratoires GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC ont fourni les données ci-dessous (**conclusions du laboratoire**).

Pour rappel, l'article 71 prévoit de classer les produits comme médicaments soumis à prescription médicale lorsqu'ils :

- «- sont susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale, ou
- sont utilisés souvent, et dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi et que cela risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé, ou
- contiennent des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable d'approfondir

l'activité et/ou les effets indésirables, ou

- sont, sauf exception, prescrits par un médecin pour être administrés par voie parentérale. »

### **CRITERE 1**

Le seul risque identifié dans le plan de minimisation du risque de XERCLEAR, considéré comme rare et non grave est la dermatite de contact.

Parmi les risques potentiels figurent une éventuelle utilisation incorrecte : enfant de moins de 12 ans ; patient immunodéprimé ; localisation inappropriée (muqueuse buccale, nasale, oculaire, génitale) ; affection non à Herpès simplex virus ; utilisation prolongée ; surdosage.

#### **Mauvaise utilisation involontaire :**

En raison de l'apparence et de l'emplacement caractéristiques de l'herpès labial, il est peu probable qu'il puisse être confondu avec d'autres affections, d'autant plus que les signes précoces sont reconnaissables. L'utilisation de XERCLEAR ne retarde donc pas le diagnostic de pathologies graves sous-jacentes, et par ailleurs le traitement sans avis médical de l'herpès labial est possible depuis une vingtaine d'année avec des crèmes à base d'aciclovir. Si XERCLEAR est utilisé pour traiter une lésion non à HSV (acné, furoncles, verrues, piqûres d'insecte, zona, impétigo), il n'est pas attendu de conséquences graves compte tenu de la faible absorption systémique, de la durée limitée d'utilisation et de l'étroitesse de la zone d'application. Il y a un risque théorique que l'hydrocortisone exacerbe une infection cutanée bactérienne ou fongique (acné, furoncles, impétigo, muguet), mais ce risque est bas car les personnes souffrant d'herpès labial reconnaissent les symptômes dans la plupart des cas. Enfin, la notice conseille aux patients de consulter un médecin si les symptômes persistent plus de 10 jours.

#### **Mauvais usage intentionnel :**

La petite taille du tube et sa petite ouverture rendent peu probable l'usage sur des zones étendues telles que les organes génitaux ou chez une personne immunodéprimée. Si le produit est utilisé chez un enfant de moins de 12 ans, les risques sont faibles puisque les principes actifs sont déjà autorisés séparément. L'utilisation chez les patients immunodéprimés ne présente pas davantage de risque qu'avec l'aciclovir seul. L'utilisation prolongée (> 5 jours) est considérée comme peu probable en raison de l'information de la notice, et sans conséquences probables compte tenu de l'absorption systémique limitée. De manière générale, la notice comporte des avertissements qui favorisent un usage approprié.

#### **Ingestion accidentelle / surdosage intentionnel :**

L'application cutanée du tube entier de 2 g est peu susceptible d'entraîner des effets secondaires, de même que son ingestion, la quantité de principes actifs contenue étant minime.

#### **Autres risques abordés :**

- Grossesse, allaitement : risque de réactions indésirables improbable compte tenu de l'exposition systémique minimale en usage cutané, de plus la notice mentionne de demander un avis à un médecin ou un pharmacien avant utilisation.
- Hypersensibilité : durant les essais, les cas ont été rares.
- Insuffisance hépatique et insuffisance rénale : un ajustement thérapeutique est inutile compte tenu de la faible exposition systémique.
- Utilisation de pansements occlusifs, notamment de patch invisibles "boutons de fièvre" : l'utilisation de ce type de produit augmente le risque d'irritation cutanée et d'effets systémiques, mais la notice comporte un avertissement.
- Apparition de résistances : l'utilisation combinée de l'hydrocortisone n'a pas eu d'impact sur les résistances à l'aciclovir durant les essais, ainsi l'augmentation de ces résistances est considérée comme peu probable.
- IAM : en raison de la voie d'administration et du faible passage systémique, il n'y a pas d'interactions avec les médicaments communément utilisés.
- Toxicité : le profil de toxicité bien établi des principes actifs ne permet pas d'identifier de risque toxicologique particulier, et l'exposition systémique est négligeable. Le profil de sécurité est adapté à une utilisation sans supervision médicale.

**CRITERE 2** Il n'y a pas de mésusage connu.

**CRITERE 3** Aucune investigation supplémentaire dans ce sens n'est nécessaire, les deux principes actifs étant bien

connus. A ce jour l'expérience post-marketing reste cependant limitée.

**CRITERE 4** La spécialité XERCLEAR n'est pas administrée par voie parentérale.

Les laboratoires GSK SGP ont fourni à l'appui de leur demande :

- Une revue des données de sécurité (PSUR)
- Un dossier clinique détaillant les arguments en faveur de leur demande
- Des projets d'annexes de l'AMM

**Question posée 1**

La demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses de l'hydrocortisone par voie topique, pour une concentration maximale de 1 g pour 100 g et pour une présentation correspondant à une quantité maximale de substance active remise au public de 20 mg, est-elle acceptable ?

## Dossier 2

<b>Nom du dossier</b>	ATROVENT NASAL 0.03 POUR CENT, solution nasale en flacon pulvérisateur
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 a déposé une demande d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses pour la substance active bromure d'ipratropium par voie nasale (spécialité : ATROVENT NASAL 0,03 POUR CENT en flacon pulvérisateur).

La demande de modification des conditions de prescription et de délivrance est accompagnée d'une proposition de modifications de l'information produit (RCP, notice et l'étiquetage) en vue d'une utilisation sans prescription médicale de la spécialité ATROVENT NASAL 0,03 POUR CENT.

En France, ATROVENT NASAL 0,03 POUR CENT dispose d'une autorisation de mise sur le marché octroyée le 10 juillet 1995 par une procédure nationale. La spécialité est commercialisée depuis octobre 1996.

Cette spécialité est indiquée chez l'adulte dans le «traitement symptomatique de la rhinorrhée séro-muqueuse des rhinites vasomotrices non infectées non allergiques» et «traitement d'appoint de la rhinorrhée séro-muqueuse des rhinites allergiques non infectées».

Le bromure d'ipratropium est un ammonium quaternaire dérivé de l'atropine. Il exerce un effet anticholinergique par action antagoniste muscarinique. Il réduit directement la sécrétion des glandes nasales muqueuses et séro-muqueuses, en particulier en cas d'hypersécrétion.

La dose préconisée dans l'AMM est de 2 pulvérisations (42µg) dans chaque narine 2 à 3 fois par jour.

Le produit est contre-indiqué en cas de rhinites infectieuses (risque de sinusite favorisée par l'assèchement de la pituitaire) et d'hypersensibilité connue au bromure d'ipratropium, à l'atropine et à ses dérivés.

L'autorisation de mise sur le marché est assortie des mises en garde et précautions d'emploi suivantes:

En raison de son activité anticholinergique, la projection accidentelle d'ipratropium dans l'œil provoque une mydriase par effet parasympholytique et expose les sujets prédisposés à un risque de crise aiguë de glaucome par fermeture de l'angle.

En cas d'infection bactérienne, le risque de survenue de sinusite est favorisé par l'assèchement de la pituitaire lié à l'administration du produit.

La prudence est requise chez les personnes âgées, notamment chez les sujets masculins présentant des antécédents d'adénome prostatique ou d'obstruction urétrale, et chez les patients atteints de mucoviscidose plus souvent sujets à des troubles de la motilité gastro-intestinale.

L'utilisation concomitante d'autres anticholinergiques doit être prise en compte en raison du risque de voir les effets

adverses des anticholinergiques s'additionner (rétention d'urine, poussée aiguë de glaucome, constipation, sécheresse de la bouche...)

Le bromure d'ipratropium est à ce jour inscrit sur la liste I des substances vénéneuses. La spécialité ATROVENT NASAL 0,03% est donc soumise à prescription médicale. BOEHRINGER INGELHEIM dispose, pour cette spécialité, du statut de médicament non soumis à prescription médicale dans 5 pays de l'UE : Belgique, Suède, Finlande, Italie et Pays-Bas.

En France, différentes formes pharmaceutiques et voies d'administration (voie inhalée : asthme, BPCO), dans des indications thérapeutiques différentes contiennent du bromure d'ipratropium en tant que substance active. Seule la spécialité par voie nasale est concernée par cette demande d'exonération.

#### Contenu du dossier fourni par le laboratoire

Pour appuyer cette demande, le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM fournit un document intitulé "Clinical Overview" contenant le résumé des données précliniques et cliniques issues du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché initial, complétées par les modifications de l'information depuis son autorisation, une analyse des données de pharmacovigilance de novembre 2007 à mars 2013 ainsi qu'une revue de la littérature de 2008 à 2013.

Le laboratoire considère que ces données permettent de conclure qu'ATROVENT NASAL 0,03 POUR CENT ne présente pas de danger direct pour le patient, qu'il n'existe pas d'activité systémique anti-cholinergique ni de problème lié à une administration à long terme de la forme nasale, et que le profil de toxicité et de tolérance est bon, les effets indésirables observés étant des effets locaux, d'intensité légère à modérée. Le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM estime qu'il n'existe pas non plus de risque de mésusage de la forme nasale d'ATROVENT.

Le laboratoire considère également qu'étant donné la large utilisation d'ATROVENT NASAL 0,03 POUR CENT en France et en Europe depuis 1995, l'activité ou les effets indésirables du bromure d'ipratropium par voie nasale ne nécessitent pas d'avantage d'investigation. La spécialité ATROVENT NASAL 0,03 POUR CENT, n'étant pas administrée par voie parentérale, le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM considère que ATROVENT NASAL 0,03%, solution nasale en flacon pulvérisateur satisfait tous les critères requis par la ligne directrice européenne pour une utilisation hors prescription médicale.

#### Question posée 1

La demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses du bromure d'ipratropium par voie nasale, pour une concentration maximale de 0.03 g pour 100 ml et pour une présentation correspondant à une quantité maximale de substance active remise au public de 4.5 mg, est-elle acceptable ?

### Dossier 3

Nom du dossier	MYCOHYDRALIN 500 mg, comprimé vaginal
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 BAYER Healthcare ont sollicité une demande de mise en accès direct pour la spécialité : MYCOHYDRALIN® cp vaginal 500mg, dont la Substance Active est le Clotrimazole.

Le **clotrimazole** est un dérivé imidazolé synthétique ayant un effet antifongique à large spectre. Cette spécialité a obtenu une AMM le 25/08/2014.

Mycohydralin® cp vaginal à 500 mg est actuellement disponible sous conditionnement unitaire d'un ovule de 500 mg. Une demande d'exonération pour le dosage à 500 mg a été accordée, car jusqu'à présent l'unité de prise exonérée pour cette molécule était de 200 mg.

Mycohydralin® cp vaginal à 500 mg n'est donc pas soumis à prescription médicale obligatoire. D'autres pays européens ont également cette spécialité avec un statut de PMF.

Pour rappel, en décembre 2014 une demande similaire de mise en accès libre avait été déposée par le laboratoire pour 2 spécialités contenant du clotrimazole : Mycohydralin® crème et Mycohydralin® 200 mg, cp vaginal. Ces deux demandes de mise en accès direct avaient été acceptées.

L'indication actuelle est : « Traitement local des mycoses vaginales à levures sensibles notamment à candida ». Cette indication est en accord avec les indications retenues à l'annexe I de la liste des indications / pathologies / situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF.

Le laboratoire Bayer estime que les informations actuellement présentes dans le RCP et la notice sont suffisantes pour la bonne compréhension et le bon usage de Mycohydralin®. Seuls des conseils au niveau des précautions d'emploi de la notice sont ajoutés.

Les laboratoires BAYER Healthcare ont fourni à l'appui de leur demande :

- **Une revue des données de sécurité** (PSUR) couvrant la période du 09/2008 au 09/2013.
- **Un dossier et une expertise clinique** (Overview et rapport clinique) détaillant les arguments en faveur d'une mise en accès direct.
- **Projets d'annexes (RCP et notice).**

<b>Question posée 1</b>	La demande de libre accès pour la spécialité MYCOHYDRALIN 500 mg , comprimé vaginal est-elle acceptable ?
<b>Question posée 2</b>	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

<b>Nom du dossier</b>	DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15mg , 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. Cette demande a été discutée au GT PMF du 3 juillet 2014.

**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 avait présenté 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.

Lors de la discussion au GT PMF du 3 juillet :

Un expert considère que compte tenu du bon profil de ce médicament et de son intérêt, il ne serait pas opposé à sa mise en accès libre. Toutefois, il souligne que l'information doit être améliorée concernant la prise d'alcool qui est fortement déconseillée.

Les autres experts considèrent aussi que le produit en soi est bien intéressant. Toutefois, ils ont un avis plus réservé que leur collègue sur la question de mise en accès libre.

Pour certains experts, la mise en accès libre entraînerait une banalisation du produit. Pour d'autres, il y aurait un risque d'utilisation abusive avec pharmacodépendance et une volonté (voire même nécessité) de se porter ultérieurement vers d'autres hypnotiques.

Certains experts considèrent que l'obtention de ce produit sans ordonnance devra rester soumis au conseil du pharmacien qui peut le proposer ponctuellement en attendant que le « patient » puisse consulter un médecin. Plusieurs experts pensent que seuls les médicaments de phytothérapie peuvent être mis devant le comptoir pour cette indication dans les troubles du sommeil.

De plus, un expert considère que le conditionnement (tube de 10 comprimés) n'est pas adapté et qu'il aurait été préférable compte tenu de l'indication d'avoir des conditionnements unitaires en plaquette thermoformée.

Par ailleurs, il a été noté que l'argumentaire du laboratoire se contente de comparer la tolérance de cette spécialité à celle des hypnotiques et omet de la comparer à celle des médicaments à base de plantes.

Enfin, à l'unanimité (5/5), les experts votent défavorablement et considèrent que ce médicament ne doit pas être proposé en accès libre notamment en raison du risque d'utilisation abusive.

A l'issue de cette discussion, un avis défavorable a été notifié par l'ANSM au laboratoire aux motifs que :

- La spécialité présente un risque d'utilisation abusive.
- L'expertise clinique n'est pas satisfaisante. L'analyse critique de la demande mise en accès direct du médicament n'est pas fournie, notamment les conditions de sécurité nécessaires à une mise en accès direct.
- La population cible n'est pas étudiée. Le médicament n'est pas contre-indiqué chez les enfants de plus de 15 ans alors que l'utilisation chez les enfants de plus de 15 ans n'est pas évaluée.
- Les cas de surdosages actuels, notamment les surdosages volontaires sont mentionnés sans être analysés. Le risque accru de consommation et donc de surdosage dans le cadre d'une mise en accès direct n'est pas examiné.
- Les informations versées au patient, ne sont pas analysées. (Les différentes posologies de 7,5 à 30 mg auraient dû être présentées de manière précise et explicite au patient pour éviter notamment tout risque de somnolence diurne). La pertinence et la justification des conseils d'éducation sanitaires ne sont pas étudiées.

Dans sa réponse en date du 24/02/2015, le laboratoire confirme que les antihistaminiques indiqués dans les insomnies font déjà l'objet d'une utilisation non conforme et précise, d'après une publication de 2013, que « 72% des utilisateurs d'antihistaminique comme somnifère dépassent la courte durée préconisée par les AMM ». Ce risque d'utilisation abusive est acté par le laboratoire. Néanmoins, il ne fait pas de proposition pour limiter cet usage non conforme qui pourrait augmenter en cas de mise en accès direct de sa spécialité.

Malgré la demande de l'ANSM, les informations de la notice n'ont pas été analysées.

Il doit être rappelé que les antihistaminiques indiqués dans les troubles du sommeil ont une posologie difficile à définir et des effets résiduels importants à l'origine de somnolence diurne importante. L'information du patient n'a pas été examinée dans ce sens par le laboratoire.

De plus, les rubriques de la notice présentent des incohérences en ce qui concerne l'utilisation chez les enfants de plus de 15 ans : l'indication et la posologie rappellent une utilisation réservée à l'adulte. En revanche, la rubrique contre-indication n'interdit pas l'utilisation aux enfants de plus de 15 ans. Le laboratoire ne propose pas de clarification.

La pertinence des conseils d'éducation sanitaires n'est pas revue par le laboratoire. Le conseil prévu dans la notice de « privilégier le ménage en attendant que l'envie de dormir n'arrive » n'est pas justifié.

Par ailleurs, en réponse à la proposition du GT PMF de privilégier un conditionnement unitaire pour ce produit au lieu du tube de 10 comprimés, le laboratoire considère que « cette mesure n'aurait de sens que si elle concernait toutes les spécialités de Doxylamine ».

Enfin, sur les 7 références bibliographiques versées par le laboratoire, 4 ne concernaient pas la spécialité mais les médicaments à base de valériane.

<b>Question posée 1</b>	La demande de libre accès pour la spécialité est-elle acceptable ?
<b>Question posée 2</b>	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 ?