

Numero unique de document : GT282014051

Date document 13/10/2014

Direction : Evaluation

Pôle : Clinique AMM

Personne en charge : Antoine SAWAYA

GT 28 Médicaments de Prescription Médicale Facultative

N° 2014-05

Séance du 16 octobre 2014 de 10h à 13h en salle 3

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Ordre du jour	Pour adoption
1.2	Adoption du CR du GT 28 PMF N°2014-04	Pour adoption
1.3	Adoption du nouveau règlement intérieur des GT	Pour adoption
2.	Dossiers Produits – Substances (National)	
2.1	ROZEX 0.75%, émulsion pour application cutanée	Pour discussion
2.2	ABUFENE 400 mg comprimé	Pour discussion
2.3	FLECTOR TISSUGEL HEPARINE 1 g / 40000 UI pour 100 g, emplâtre médicamenteux	Pour discussion
2.4	CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL BIOGARAN CONSEIL 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml, solution pour bain de bouche en flacon	Pour discussion
2.5	HEXASPRAY fruits exotiques, collutoire en flacon pressurisé	Pour discussion
2.6	- TOPLEXIL 3,3 mg/10 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet-dose, édulcorée à l'acésulfame potassique - OXOMEMAZINE UNITHER 3,3 mg/10 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet-dose, édulcorée à l'acésulfame potassique - OXOMEMAZINE UNITHER PHARMACEUTICALS 3,3 mg/10 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet-dose, édulcorée à l'acésulfame potassique - OXOMEMAZINE LABORATOIRE UNITHER 3,3 mg/10 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet-dose, édulcorée à l'acésulfame potassique - OXOMEMAZINE H3 PHARMA, 3,3 mg/10 ml, solution buvable en sachet-dose - OXOMEMAZINE LIBERTY PHARMA, 3,3 mg/10 ml,	Pour discussion

	solution buvable en sachet-dose - OXOMEMAZINE H3 PHARMA, 3,3 mg/10 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet-dose, édulcorée à l'acésulfame potassique - OXOMEMAZINE LIBERTY PHARMA, 3,3 mg/10 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet-dose, édulcorée à l'acésulfame potassique	
5.	Tour de Table	

Dossier 1

	Nom du dossier	ROZEX 0.75%, émulsion pour application cutanée
	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 GALDERMA INTERNATIONAL ont sollicité une demande d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses pour la substance active **métronidazole** (spécialité : **ROZEX**)

La proposition 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) afin de permettre une utilisation sans prescription médicale de la spécialité ROZEX.

ROZEX, dont le principe actif est le métronidazole, est un antiparasitaire et un antibactérien utilisé dans le traitement de la rosacée et dont le mécanisme n'est pas clairement identifié. Cependant, son action fait intervenir une composante anti-inflammatoire et une composante antibactérienne.

ROZEX a obtenu son AMM le 22 novembre 1999 pour l'indication « **traitement local de la rosacée** ». Cette spécialité est commercialisée dans 64 pays. GALDERMA INTERNATIONAL dispose, pour cette spécialité, du statut de médicament non soumis à prescription médicale et cela dans 3 pays de l'UE : Suède, Norvège, Finlande.

- **Principes actifs** : métronidazole.
- **Autres spécialités contenant le même PA en FR** : Rosiced, Rozacrème, Rozagel.
- **CPD** : Médicament soumis à prescription médicale (Liste I) en FR.
- **Indication revendiquée pour la demande d'exonération** : « Traitement local de la rosacée ».

Il est à noter que la rosacée ne figure pas sur la liste des indications reconnues comme adaptées à un usage en PMF

- **Posologie et mode d'administration** : Voie cutanée. Appliquer l'émulsion en couche mince sur toute la surface malade, deux fois par jour, matin et soir, après la toilette.
- **La durée de traitement** : 3 mois (suite aux modifications proposées dans le cadre de la demande d'exonération).
- **Le conditionnement concerné par la demande** : tube de 30 g (CIP : 352650-1).
- **Modification et adaptation des annexes (RCP, Notice) de l'AMM : (dans le cadre de la demande d'exonération. cf. tableau comparatif)**
 - Section 4.2 Posologie et mode d'administration : Limitation de la durée de traitement à 3 mois (3 à 4 mois dans l'ancien libellé). Ajout d'une mention concernant l'obligation de consulter un médecin dans le cas où le traitement est envisagé pour une durée supérieure à 3 mois ou dans le cas où aucune amélioration

significative n'est observée après 3 mois de traitement.

- Section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Ajout de précautions d'emploi pour une utilisation chez les patients atteints ou ayant des antécédents de dyscrasie sanguine, chez les patients ayant des symptômes oculaires accompagnant les symptômes de la rosacée et pour une utilisation dans la rosacée papulo-pustuleuse.
- Section 4.6 Grossesse et allaitement : ajout d'une mention concernant l'utilisation chez la femme enceinte et chez la femme allaitante seulement après avis médical.
- **Etiquetage et Notice** : adaptation de l'information de la notice à une utilisation par le patient sans prescription et modification de conseils d'éducation sanitaire.

• **Contexte et données :**

En vue d'appuyer leur demande et de démontrer que la spécialité ROZEX 0.75%, émulsion pour application cutanée ne répond à aucun des 4 critères que remplissent les médicaments soumis à prescription médicale obligatoire (Article 71(1) de la directive 2001/83/EC), les laboratoires GALDERMA INTERNATIONAL ont fourni (conclusion du laboratoire) :

- **Données de sécurité clinique et non-clinique** en concluant que la toxicité générale du métronidazole (émulsion, voie cutanée) est jugée faible, avec une absence de reprotoxicité, de génotoxicité, de propriétés carcinogènes ainsi qu'une absence d'interactions avec les médicaments communément utilisés. Le métronidazole par voie topique présente un profil de sécurité adapté à une utilisation sans supervision médicale. Etant donné le caractère chronique de la pathologie et le diagnostic initial qui est souvent réalisé par un dermatologue, l'auto diagnostic de la rosacée, par le patient, est jugée « possible ». Le risque d'un auto diagnostic erroné est jugé limité. Le risque de mésusage est jugé limité. Le métronidazole utilisé par voie cutanée dans le traitement de la rosacée ne présente aucun risque direct ou indirect. Une éventuelle utilisation incorrecte ne présente aucun danger direct ou indirect pour les patients
- **Investigations de nouvelles actions pharmacologiques/effets indésirables** : Les laboratoires GALDERMA INTERNATIONAL considèrent qu'aucune investigation supplémentaire dans ce sens n'est nécessaire.
- **Voie d'administration** : La spécialité ROZEX 0.75%, émulsion pour application cutanée n'est pas administrée par voie parentérale.

Les laboratoires GALDERMA INTERNATIONAL ont fourni à l'appui de leur demande :

- Une revue des données de sécurité (PSUR) couvrant la période du 11/2005 au 11/2011.
- Un dossier et une expertise clinique (Overview et rapport clinique) détaillant les arguments en faveur d'une exonération à la réglementation des substances vénéneuses de la substance active métronidazole.
- Des projets d'annexes de l'AMM.

Question posée

La demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses du métronidazole, par voie cutanée, pour une concentration maximale de 0.75g pour 100g et pour une présentation correspondant à une quantité maximale de substance active remise au public de 0.225 g, est-elle acceptable ?

Dossier 2

Nom du dossier	ABUFENE 400 mg, comprimé
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Le laboratoire Bouchara Recordati a soumis en décembre 2012 une demande d'inscription sur la liste des médicaments de médication officinale la spécialité ABUFENE 400 mg comprimé dont le principe actif est la bêta-alanine.

En France, ABUFENE dispose d'une autorisation de mise sur le marché octroyée en septembre 1991 par une procédure nationale. La spécialité est commercialisée depuis avril 1994. Cette spécialité contient du bêta-alanine et est indiquée dans « les bouffées de chaleur de la ménopause » et agit sur le phénomène de vasodilatation périphérique.

La bêta-alanine (principe actif d'ABUFENE) est un isomère de l'alanine, acide aminé aliphatique non essentiel. Cette substance est naturellement présente dans l'organisme et dans l'alimentation. La prescription médicale n'est pas obligatoire pour cette substance (principe actif non listé).

A noter, l'indication de cette spécialité (bouffées de chaleurs dans la ménopause) ne figure pas dans la liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en Prescription Médicale Facultative (liste disponible dans « Avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF »).

Il s'agit d'un dépôt qui relève du **CAS n°4**.

Aucune autre spécialité autorisée en France ne contient la substance active bêta alanine en dehors de la spécialité ABUFEN 400 mg comprimé. Cependant, cette substance est également utilisée comme anti – asthénique et pour augmenter les performances sportives chez les athlètes. Dans ce contexte, la dose quotidienne est de 400 à 800 mg et peut aller jusqu'à voire 1200 mg.

Les **conditionnements** revendus pour la mise en accès direct sont les boites de 12, 30 et de 60 comprimés (codes CIP : 300 027-1, 335 289 2 et 267 445 - 8 respectivement).

A ce jour, seule la boite de 30 comprimés est commercialisée.

Arguments du laboratoire

Selon le laboratoire, ABUFENE 400 mg comprimé répond aux caractéristiques essentielles des médicaments de PMF, dans la mesure où :

- les bouffées de chaleur de la ménopause sont aisément reconnaissables par les femmes concernées ;
- le traitement par ABUFENE 400 mg, comprimé étant non hormonal et purement symptomatique,

De ce fait, il est possible de le considérer comme adapté à la PMF et ce contrairement au traitement hormonal substitutif (THS) qui a de nombreuses contre-indications (cancer du sein ou un antécédent de cancer du sein, cancer de l'endomètre ou l'hémorragie génitale non diagnostiquée, accidents thromboemboliques, récents ou en évolution, de type artériel ou veineux, porphyrie).

Ainsi le traitement par ABUFENE 400 mg, comprimé des « bouffées de chaleur de la ménopause » peut être envisagé dans le cadre d'une prise en charge autonome par les patientes.

De même, selon le laboratoire, les conditions suivantes relatives à l'accès direct en officine sont remplies pour ABUFENE 400 mg, comprimé

1 - il s'agit d'un médicament non soumis à prescription médicale obligatoire. Cependant, il est à noter que l'indication revendiquée pour le libre accès ne correspond pas à une indication figurant en Annexe I (PMF).

2 - la publicité grand public non interdite (à noter que ce médicament est non remboursable depuis mars 2012, une demande de visa GP a été déposée à l'ANSM le 30/11/2012).

3- concernant l'adéquation du conditionnement à la posologie et à la durée du traitement, les conditionnements autorisés de cette spécialité sont de 12, 30 et 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). A ce jour, seule la boite de 30 comprimés est commercialisée (depuis 1994). La présentation en plaquette thermoformée de 30 ou de 60 comprimés ne pose pas de problème particulier. Le conditionnement de 30 comprimés permet un traitement d'une durée de 10, 15 et 30 jours et celui de 60 comprimés permet une durée de traitement de 20, 30, et 60 jours en fonction de la posologie (1 à 2 comprimés par jour, voire 3 si nécessaire).

4 - la présentation actuelle de la notice ne prévoit pas l'utilisation de ce médicament dans le cadre de l'automédication. La mise en accès direct de la spécialité devrait donc comporter une notice plus adaptée pour permettre une utilisation autonome par les patientes : compréhension des indications et du contexte d'utilisation du produit avec ajout de la notion d'automédication et d'une mise en garde en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes. La rubrique posologie et mode d'administration devrait également être adaptée pour prendre en compte le nouveau contexte de prescription médicale facultative d'ABUFENE 400 mg, comprimé. Une adaptation de la notice est proposée, en particulier :

- Mise en conformité de la notice avec la PMF : notamment indiquer clairement que ce médicament est un

médicament d'automédication qui peut être utilisé sans prescription médicale.

- Adaptation de l'information dans la notice, soit :

- préciser la notion d'automédication dans la notice (encadré), avec un renvoi au médecin en cas de persistance des symptômes ;
- préciser dans la Classe pharmaco-thérapeutique de la Bêta-alanine : acide aminé inhibiteur non-hormonal des bouffées de chaleur de la ménopause.
- ajout d'une mise en garde : en cas de persistance ou d'aggravation des symptômes ;
- modification du libellé de la durée de traitement dans la rubrique Posologie et mode d'administration
- ajout de la notion de traitement hormonal substitutif spécifique chez certaines patientes à risque élevé d'ostéoporose, chez les femmes dont la ménopause a été confirmée médicalement dans la rubrique « conseils d'éducation sanitaire ». En effet, le traitement par ABUFENE 400 mg, comprimé vise à soulager les symptômes vasomoteurs liés à la privation hormonale mais il ne remplace pas un THS dont l'indication thérapeutique doit être considérée après avis médical notamment chez les femmes à risque fracturaire élevé.

Données de sécurité d'emploi : Résumé.

Le laboratoire a soumis sous forme de PSUR des données de sécurité d'emploi pour sa spécialité ABUFENE 400 mg comprimé :

Rapport périodique de sécurité (PSUR 1 (1^{er} avril 1998 au 30 septembre 2001),

Rapport périodique de sécurité (PSUR 2 (1^{er} octobre 2001 au 30 avril 2006),

Rapport périodique de sécurité (PSUR 3 (1^{er} mai 2006 au 23 janvier 2011),

Un line listing complémentaire a été soumis pour la période du 24 janvier 2011 au 31 juillet 2012.

L'analyse des données de ces trois rapports de PSUR a permis d'observer 205 effets indésirables rapportés chez 140 patientes sur une période de 10 ans. Parmi ces 140 cas, 14 étaient graves, appartenant particulièrement aux classes d'organe : « Affections de la peau et du tissu sous cutané » (type éruption cutanée), « Affections du système nerveux » (type paresthésie).

Une DMI a été déposée en 2003 afin d'ajouter dans le RCP de la spécialité ces effets indésirables identifiés.

Aucun cas grave d'évolution fatal n'a été signalé suite à la prise d'ABUFENE.

De rares cas de surdosage, volontaire ou accidentel, ont été signalés pendant la période couverte par les PSUR. Un cas de surdosage a entraîné une tachycardie, un a entraîné des maux de tête et le reste des cas de surdosage n'a pas été associé à des effets indésirables.

Un cas d'interaction médicamenteuse peu documenté a été signalé avec une suspicion d'interaction entre bêta-alanine et fluidione et ayant entraîné une augmentation de l'INR.

Pour les données de sécurité d'emploi complémentaires couvrant la période de janvier 2011 à juillet 2012 (line listing), 29 Els ont été rapportés chez 16 patients dont 3 des cas graves (un cas de zona non médicalement confirmé, un cas de pustulose exanthématique généralisée et un cas de vertiges/douleur thoracique et douleurs des extrémités).

Sur la base des données de sécurité d'emploi concernant ABUFENE soumises par le laboratoire dans le cadre des PSUR pour la période couverte depuis 1998 et en prenant en compte le line listing complémentaire couvrant la période de janvier 2011 à juillet 2012, aucun problème grave de sécurité d'emploi n'a été identifié.

Question posée 1	Au vu des données disponibles, la demande de mise en accès libre de la spécialité ABUFENE® 400 mg, comprimé est-elle acceptable ?
Question posée 2	Si oui, faut-il apporter des améliorations aux libellés proposés pour les annexes de l'AMM (RCP, Notice, étiquetage) afin de les rendre compatibles avec la mise en accès libre ?

Dossier 3

	Nom du dossier	FLECTOR TISSUGEL HEPARINE 1 g / 40000 UI pour 100 g, emplâtre médicamenteux
	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 GENEVRIER déposent une demande de modification de l'AMM en vue d'une mise en accès direct dans le cadre de la mesure « Médicaments de médication officinale » pour leur spécialité : **FLECTOR TISSUGEL HEPARINE 1g/40000 UI pour 100g, emplâtre médicamenteux.**

Les **conditionnements** concernés par la demande de mise en accès direct sont les : 34009 390 963 3 9 : 2 emplâtres, 34009 390 965 6 8 : 5 emplâtres et 34009 493 988 9 8 : 3 emplâtres.

FLECTOR TISSUGEL HEPARINE est composé de deux principes actifs : diclofénac épolamine et héparine sodique.

L'indication revendiquée est la suivante :

« **Traitement local de courte durée en cas de traumatisme bénin : entorse (foulure), contusion..** »

Cette indication figure dans la liste des indications reconnues comme adaptées à un usage en PMF.

Il est à noter, que l'indication actuelle de cette spécialité est : « Traitement local symptomatique des entorses bénignes de la cheville ». Le laboratoire propose donc une modification de l'indication, ainsi que l'ajout de la phrase dans la rubrique 4.8 concernant la déclaration des effets indésirables.

De même, il est à noter qu'une spécialité à base de diclofénac épolamine (mais sans héparine) sous forme de gel figure sur la liste des médicaments de médication officinale.

Pour appuyer cette demande, le laboratoire dépose un clinical Overview résumant les études déposées lors de la demande de l'AMM et un retour d'expérience clinique sous forme d'un rapport de sécurité (PSURs) reprenant les informations sur le produit depuis les 3 dernières années de commercialisation (depuis 12/01/2011).

En se basant sur ce dernier, le laboratoire conclut que le rapport bénéfice/risque est satisfaisant, et est en accord avec l'ensemble des données scientifiques disponibles. Il ajoute que cette spécialité présente un profil de tolérance favorable par voie topique (seules les réactions locales ont été observées suite à l'application).

Question posée 1	La demande de libre accès pour la spécialité FLECTOR TISSUGEL HEPARINE 1g/40000 UI pour 100g, emplâtre médicamenteux est-elle acceptable ?
Question posée 2	Si oui, faut-il apporter des améliorations aux libellés proposés pour les annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) afin de les rendre compatibles avec la mise en accès libre ?

Dossier 4

	Nom du dossier	CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL BIOGARAN CONSEIL 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml, solution pour bain de bouche en flacon
	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 BIOGARAN souhaitent 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

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 ?
Question posée 2	Si oui, faut-il apporter des améliorations au libellé proposé pour la notice afin de le rendre compatible avec la mise en accès libre ?

Dossier 5

Nom du dossier	HEXASPRAY fruits exotiques, collutoire en flacon pressurisé Réponse à M1
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 Bouchara-Recordati ont déposé une demande d'AMM avec mise en accès direct dans le cadre de la mesure «Médicaments de médication officinale» pour la spécialité HEXASPRAY fruits exotiques, collutoire en flacon pressurisé de 15g et 30 g à base de biclotymol (2,5%). Cette demande est présentée **comme complément de gamme de la spécialité HEXASPRAY**, collutoire en flacon pressurisé commercialisée depuis 1985. La nouvelle

spécialité se différencie par son arôme (fruits exotiques à la place de l'anis) et par l'absence du parahydroxybenzoate dans sa composition.

Les conditionnements de 15 et 30 g sont proposés pour la mise en accès direct.

Cette spécialité contient du biclotymol dosé 2,5/100g: Ce principe actif est 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 indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans en cas de maux de gorge peu intenses et sans fièvre ».

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

« mal de gorge peu intense et sans fièvre ».

Pour appuyer sa demande d'AMM, le laboratoire avait fourni dans un premier temps, les éléments suivants :

→Un rapport de synthèse uniquement bibliographique qui reposait majoritairement sur les données pharmacodynamiques du biclotymol répertoriées dans les ouvrages de pharmacologie ou les répertoires de médicaments et son utilisation en PMF

→Une étude récente (Module 3 pharmaceutique) évaluant l'activité bactéricide (Normes CEN) de la spécialité HEXASPRAY fruits exotiques, collutoire en flacon pressurisé

→Les PSURs N° 4 et 5 couvrant les périodes du 1er mai 2007 au 19 mai 2009 et du 18 mai 2009 au 30 juin 2012 (incluant des données cumulées depuis la commercialisation d'HEXASPRAY)

→Par ailleurs,

- Le biclotymol figure dans la liste des médicaments de médication officinale. Toutefois, seules les spécialités sous forme de pastille (20 mg) sont inscrites à ce jour.

- L'indication revendiquée figure dans l'Annexe I de l'avis aux fabricants

- La durée maximale de traitement limitée à 5 jours est adaptée à un médicament officinal

- La délivrance ne nécessite pas de prescription médicale (médicament non soumis à prescription médicale obligatoire) et la publicité grand public de ce médicament non remboursable n'est pas interdite

Cependant, une insuffisance de données a conduit l'Agence à adresser au demandeur en février 2014 une Mesure d'Instruction (M.I) sur les plans pharmaceutique et clinique.

Dans sa réponse de juin 2014, la firme considère que l'octroi d'une AMM avec mise en accès direct de d'HEXASPRAY fruits exotiques, collutoire en flacon pressurisé ne paraît pas susceptible de remettre en cause le rapport bénéfice/risque du biclotymol en collutoire compte-tenu de l'expérience acquise depuis la commercialisation d'HEXASPRAY. Ainsi :

- Pour permettre la mise en accès direct, la firme avait limité l'indication à l'utilisation aux enfants de plus de 6 ans. Cette mesure qui paraissait insuffisante a été complétée par le laboratoire en réponse à la MI par une **contre-indication chez les enfants de ≤6 ans.**
- Une analyse de la tolérance d'HEXASPRAY, collutoire en flacon pressurisé basée sur les PSURs N° 4 et 5 couvrant les périodes du 1^{er} mai 2007 au 19 mai 2009 et du 18 mai 2009 au 30 juin 2012 (incluant des données cumulées depuis la commercialisation d'HEXASPRAY) avait été présentée. Les données de pharmacovigilance ayant suggéré un potentiel de réactions cutanées allergiques, il avait été demandé à la firme dans le cadre de la MI de i) renforcer le libellé de la rubrique 4.8 du RCP et de la rubrique correspondante de la notice ; ii) fournir une version modifiée de la rubrique 4.8 du RCP conforme au « Guideline On Summary Of Product Characteristics (SmPc) » de septembre 2009 publié sur le site de l'EMA, prenant en compte les effets répertoriés dans les PSURs. Ces modifications ont été apportées par la firme dans le cadre de la réponse à la mesure d'instruction.

De plus, il a été demandé au laboratoire de surveiller les cas de PEAG et Stevens-Johnson dans le cadre des PSURs ce qui a été acté dans la lettre d'engagement (22 mai 2014) du Responsable de la

Pharmacovigilance de Bouchara-Recordati jointe en annexe 2 du dossier de réponse.

- Les effets liés aux excipients (lécitine de soja) ont été introduits en rubrique 4.4.
- Enfin, la firme a précisé comme demandé dans la MI qu'une pulvérisation délivrait environ 26 mg de biclotymol et qu'un flacon de 30 g contenait entre 27 et 30 pulvérisations, ce qui correspond à la posologie recommandée de 2 pulvérisations, 3 fois par jour, sans excéder 5 jours, soit 30 pulvérisations.

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

Dossier 6

Nom du dossier	<ul style="list-style-type: none"> - TOPLEXIL 3,3 mg/10 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet-dose, édulcorée à l'acésulfame potassique - OXOMEMAZINE UNITHER 3,3 mg/10 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet-dose, édulcorée à l'acésulfame potassique - OXOMEMAZINE UNITHER PHARMACEUTICALS 3,3 mg/10 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet-dose, édulcorée à l'acésulfame potassique - OXOMEMAZINE LABORATOIRE UNITHER 3,3 mg/10 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet-dose, édulcorée à l'acésulfame potassique - OXOMEMAZINE H3 PHARMA, 3,3 mg/10 ml, solution buvable en sachet-dose - OXOMEMAZINE LIBERTY PHARMA, 3,3 mg/10 ml, solution buvable en sachet-dose - OXOMEMAZINE H3 PHARMA, 3,3 mg/10 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet-dose, édulcorée à l'acésulfame potassique - OXOMEMAZINE LIBERTY PHARMA, 3,3 mg/10 ml SANS SUCRE, solution buvable en sachet-dose, édulcorée à l'acésulfame potassique
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 spécialités à base d'oxomémazine sont autorisées en flacon (en plusieurs présentations 150, 200 ml ou 250 ml selon l'AMM) et ne sont pas soumis à prescription médicale.

Date de la 1ere autorisation de mise sur le marché en France de spécialité à base d'oxomémazine : 11 Mars 1964 (Toplexil)

L'oxomémazine est un antihistaminique H1 de 1ere génération appartenant à la classe des phénothiazines (chaîne aliphatique). L'oxomémazine passe la barrière hémato-méningée et exerce un effet antihistaminique H1 central entraînant un effet sédatif marqué. Il exerce des effets antimuscariniques et anticholinergiques à l'origine d'effets secondaires périphériques.

Les spécialités à base d'oxoméazine ont fait l'objet d'une révision de la balance bénéfique/risque chez l'enfant au niveau national ayant conduit l'Afssaps, par décision du 18 Octobre 2010, à contre-indiquer aux enfants de moins de 2 ans les spécialités à base d'oxoméazine et autres antihistaminiques ayant une indication de leur AMM dans le traitement de la toux.

Les principaux effets indésirables identifiés dans les AMM des spécialités à base d'oxoméazine indiquées dans le traitement de la toux sont :

- risque de réactions d'hypersensibilité (incluant choc anaphylactiques et angioedème)
- Sédation, somnolence
- Morts subites chez les enfants de moins de 2 ans
- Agranulocytose (exceptionnellement décrite)
- Rétention aigue d'urine en cas de troubles uréthro-prostatiques
- Constipation (iléus paralytique)
- Glaucome aigue par fermeture de l'angle
- risque de diminution du seuil épiléptogène (pouvant être potentialisé par interactions médicamenteuses)

Sont également inscrits dans la rubrique 4.8. du RCP :

- effets anticholinergiques à type de sécheresse des muqueuses, constipation, troubles de l'accommodation, mydriase, palpitations cardiaques, risque de rétention urinaire,
- hypotension orthostatique,
- troubles de l'équilibre, vertiges, baisse de la mémoire ou de la concentration (plus fréquent chez le sujet âgé),
- incoordination motrice, tremblements,
- confusion mentale, hallucinations,
- plus rarement, effets à type d'excitation : agitation, nervosité, insomnie.
- photosensibilisation.
- troubles hématologiques : leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique.

Les contre-indications actuellement en vigueur sont :

- hypersensibilité à l'un des constituants
- en raison de la présence d'oxoméazine:
 - o nourrisson (moins de 2 ans),
 - o antécédents d'agranulocytose,
 - o risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques,
 - o risque de glaucome par fermeture de l'angle.

en association avec la cabergoline et le quinagolide (voir rubrique 4.5.)

Demandes Actuelles :

Il s'agit de plusieurs demandes d'extension de gamme provenant de différents laboratoires pour une présentation en sachet contenant 10 ml de solution buvable, soit 3,3 mg d'oxoméazine (boîtes de 4 ; 8 ; 12 ; 15 ; 16 et 20 sachets selon les laboratoires demandeurs).

La composition de la forme sachet est la même que celle de la forme en flacon de chacun des laboratoires. Des présentations « sucre » et « sans sucre » sont proposées en fonction des laboratoires.

L'indication (rubrique 4.1.) revendiquée est identique à celle des autres spécialités à base d'oxoméazine : « Traitement symptomatique des toux non productives gênantes en particulier à prédominance nocturne. »

Le libellé de la rubrique 4.2. revendiqué correspond à celui de la forme buvable en flacon :

« Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans :

- Chez l'adulte et enfant de plus de 40 kg (soit 12 ans d'âge) : 10 ml par prise (1 sachet-dose), 4 fois par jour
- Chez l'enfant : la posologie quotidienne est fonction du poids de l'enfant (1 ml de solution buvable par kg de poids corporel et par jour), soit à titre indicatif :
 - enfant de 20 à 30 kg (soit 6 à 10 ans) : 10 ml par prise (= 1 sachet -dose), 2 à 3 fois par jour
 - enfant de 30 à 40 kg (soit 10 à 12 ans) : 10 ml par prise (= 1 sachet-dose), 3 à 4 fois par jour

Les prises sont à renouveler en cas de besoin et espacées de 4 heures minimum.

Note: Les sachet-doses contenant 10 ml de solution buvable ne sont pas adaptés aux enfants de moins de 6 ans pour qui la posologie, conformément aux RCP en vigueur des autres spécialités à base d'oxoméazine en solution buvable, est de 5ml par prise 2 à 3 fois par jour (enfants de 13 à 20 kg). Cette tranche d'âge n'est donc pas revendiquée pour la présente demande de sachet dose de 10 ml.

Conditions de prescription et de délivrance revendiquées: prescription médicale facultative (à l'instar des autres spécialités à base d'oxoméazine).

Le RCP et la notice-patient de la forme sachet-dose 10 ml sont alignés sur les informations figurant pour les autres spécialités à base d'oxoméazine (cf annexe).

Contenu des dossiers fournis par les laboratoires à l'appui des présentes demandes :

Les dossiers fournis à l'appui des demandes présentent un argumentaire pour soutenir la demande en sachet dose et

fait référence aux données issues de la littérature et des données de pharmacovigilance avec l'oxoméazine en flacon.

Il n'existe à ce jour aucun antitussif (antihistaminique ou opiacés) sous forme sachet dose. Cette présentation présente donc un caractère attractif susceptible de reporter le choix de l'utilisateur vers cet antihistaminique de première génération.

Question posée 1

La mise sur le marché de présentations en sachet dose pour de l'oxoméazine solution buvable est-elle bien fondée (notamment en terme du bon usage des antihistaminiques H1 de 1ère génération) ?