

Numero unique de document : GT282014053
Date document : 24/11/2014
Direction : Evaluation
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

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Pascaline DANTAR	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Florent DURAIN	membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusé	
Prosper EKODO	membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Philippe MONGES	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	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Kamal Oussama	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile ROCHE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine REIDIBOYM	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Dahlia SACCAL DIAB	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Excusée	
Pauline DAYANI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Adrien INOUBLI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anna PELIBOSSIAN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
1.	Introduction				
1.1	Ordre du jour		Pour adoption		Non
1.2	CR du GT 28 PMF – N° 2014-04		Pour adoption		Non
1.3	Adoption du nouveau règlement intérieur des GT		Pour information		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	ROZEX 0.75%, émulsion pour application cutanée	OKA	Pour discussion	Non	Non

2.2	ABUFENE 400 mg comprimé	DSD	Pour discussion	Non	Non
2.3	FLECTOR TISSUGEL HEPARINE 1 g / 40000 UI pour 100 g, emplâtre médicamenteux	APE	Pour discussion	Non	Non
2.4	CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL BIOGARAN CONSEIL 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml, solution pour bain de bouche en flacon	ASA	Pour discussion	Non	Non
2.5	HEXASPRAY fruits exotiques, collutoire en flacon pressurisé	CRO	Pour discussion	Non	Non
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, 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	MRE/CRO	Pour discussion	Non	Oui

3. Tour de Table

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 présente les excuses de Florent Durain qui ne peut pas participer à la réunion.

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'intérêts réalisée, aucun lien susceptible d'entraîner une situation de conflit d'intérêts avec les dossiers à l'ordre du jour de la séance n'a été répertorié pour les membres du Groupe de Travail. Il rajoute que, le concernant, il quittera la séance lors de la discussion du dernier dossier à l'ordre du jour (Toplexil et Oxoméazine) afin de ne pas participer aux débats. La gestion du GT pendant cette discussion sera alors assurée par l'évaluateur en charge du dossier.

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.

1. 2 Adoption du CR de GT 28 PMF – N° 2014-04

Le secrétaire de séance rappelle que l'approbation du compte rendu de séance du GT 282014-04 du 3 juillet 2014 a eu lieu par procédure écrite afin de ne pas retarder sa publication. Ce compte rendu avait été adopté à l'unanimité.

1. 3 Adoption du nouveau règlement intérieur des GT

Le secrétaire de séance présente les principales modifications figurant dans le nouveau règlement intérieur, celui-ci a été envoyé à tous les membres. Ce nouveau règlement intègre notamment la possibilité de participer par conférence téléphonique ou visioconférence au groupe de travail en cas d'impossibilité de se déplacer et dans ce cas, le vote ne peut pas avoir lieu à bulletin secret.

Dossier Produits - Substances

Dossier 1	
2. 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"/>
Numéro de dossier NL	
Firme concernée	GALDERMA INTERNATIONAL
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	10h10 – 10h40

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

Références documentaires
• PSUR
• Dossier clinique – Rapport d'expertise clinique.
• Projets d'annexes
• Test de lisibilité

Présentation de la problématique
<p>Les laboratoires GALDERMA INTERNATIONAL ont sollicité une demande d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses pour la substance active métronidazole (spécialité : ROZEX)</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ». <p>Il est à noter que la rosacée ne figure pas sur la liste des indications reconnues comme adaptées à un usage en PMF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posologie et mode d'administration : Voie cutanée. Appliquer l'émulsion en couche mince sur toute la surface malade, <u>deux fois par jour</u>, 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.

Un membre considère qu'un diagnostic initial de la rosacée est nécessaire, ce qui est incompatible avec un statut en PMF. Un autre membre propose un passage en liste II permettant ainsi au patient après un diagnostic initial par le médecin et une première prescription de pouvoir renouveler le traitement sans une nouvelle consultation médicale. Cette proposition n'est pas retenue par certains participants qui considèrent que les antibiotiques ont été classés en liste I pour éviter les renouvellements abusifs.

Un évaluateur interne rappelle la position du GT anti-infectieux et la position de l'Agence sur la nécessité d'un bon usage des médicaments antibiotiques notamment afin de limiter le développement de résistance microbienne aux antibiotiques.

Le secrétaire de séance précise que ce point a été évoqué dans l'argumentaire du laboratoire qui considère que ce produit à action locale est très peu absorbé et qu'il n'y a pas de problème de résistance connue avec le métronidazole.

L'argument du laboratoire a été critiqué par un membre qui considère que la résistance existe y compris par voie cutanée car il y a une sélection de germes.

L'idée d'une inscription sur la liste II a été à nouveau évoquée permettant un renouvellement suite à une prescription initiale. Ce médicament semble bien toléré avec peu d'interactions médicamenteuses, et évitant ainsi le recours à d'autres médicaments pas toujours bien tolérés.

Un évaluateur interne insiste sur le principe de limiter l'usage des antibiotiques et de réserver le recours à ces médicaments aux situations graves ou difficiles. La demande du laboratoire va à l'encontre de ce principe. Enfin, un autre problème a été évoqué en défaveur du délistage. Il s'agit de la durée du traitement de 3 mois qui paraît longue en cas de mauvais diagnostic par le patient.

Question posée 1	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 ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5/5
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		5
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Les membres du GT rejettent à l'unanimité la demande de délistage pour des raisons liées essentiellement au problème général de résistance microbienne aux antibiotiques mais aussi au fait que la rosacée nécessite un diagnostic initial par un médecin et qu'un traitement de 3 mois est long en cas d'un mauvais autodiagnostic	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Dossier 2

2. 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"/>
Numéro de dossier NL	
Numéro CIP	300027-1 / 335289-2 / 267445-8
Firme concernée	BOUCHARA RECORDATI
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	10h40 – 11h10

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"/>

Références documentaires

- o Product Information
- o Module 2.5 Clinical Overview incluant des arguments d'ordre clinique et réglementaire sur la mise en accès libre
- o Module 5 incluant des références bibliographiques
- o Rapport périodique de sécurité (PSUR 1 (1^{er} avril 1998 au 30 septembre 2001),
- o Rapport périodique de sécurité (PSUR 2 (1^{er} octobre 2001 au 30 avril 2006),
- o Rapport périodique de sécurité (PSUR 3 (1^{er} mai 2006 au 23 janvier 2011),

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** revendiqués 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 remplis 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 boîte 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.

Les membres sont tous d'accord que la mise en accès libre de ce produit ne devrait pas poser de problème particulier. Certains membres pensent même que le produit s'apparente plus à un complément alimentaire plutôt qu'à un médicament.

La question d'une éventuelle utilisation abusive comme antiasthénique ou par des sportifs a été évoquée. Toutefois, ce risque semble faible compte tenu de la disponibilité sur le marché d'autres produits (compléments alimentaires) plus adaptés.

Les présentations proposées en libre accès (12, 30 et 60 comprimés) ont été discutées. Si certains membres considèrent qu'il n'y a pas de risque en terme de sécurité, d'autres considèrent que la présentation en 60 comprimés n'est pas adaptée car incohérente avec la posologie (1 à 2 comprimés par jour) et la durée de traitement préconisée dans le RCP (5 à 10 jours). De plus, elle constitue une incitation à une prise abusive de ce produit.

Enfin, il a été évoqué la nécessité de réviser la notice en se basant sur le RCP, et la compléter (notamment en rajoutant la nécessité d'arrêter le traitement si effets secondaires cutanés observés).

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 ?
-------------------------	---

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5/5
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Les membres du GT PMF votent à l'unanimité pour la mise en accès direct et majoritairement (3/5) pour l'exclusion de la présentation en 60 comprimés de cette mesure.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

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 ?
-------------------------	---

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Les membres du GT PMF votent à l'unanimité la nécessité de modifier la notice pour les raisons évoquées ci-dessus.	
<i>Avis minoritaires</i>		

Proposition d'action :	Par	Échéance

Dossier 3

2.3 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"/>
Numéro de dossier NL	
Numéro CIP	34009 390 963 3 9 / 34009 390 965 6 / 34009 493 988 9 8
Firme concernée	GENEVRIER
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	11h10 – 11h40

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"/>

Références documentaires

- o Clinical Overview
- o Report of post-marketing experience-PSUR
- o Projet de notice
- o Projet de RCP

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).

L'évaluateur interne du dossier rappelle l'historique de cette spécialité. Une demande d'extension des indications avait été déposée par le laboratoire puis retirée avant de revenir avec cette demande de libre accès.

Un membre pose la question de l'intérêt de l'héparine pour un emplâtre appliqué au niveau de la cheville. Si l'effet recherché est de réduire l'hématome, rien n'est prouvé cliniquement.

Un évaluateur interne rappelle que dans le cas d'une association de substances actives, l'intérêt de l'association devra être apporté par rapport au produit seul. Or, il ne semble pas qu'il y ait eu démonstration dans ce sens avec ce produit.

Le secrétaire de séance rappelle que le but n'est pas de réévaluer le bénéfice de cette association déjà autorisée en PMF mais de voir s'il y a un risque de la mettre en accès libre.

Certains membres considèrent que si l'héparine n'apporte rien, pourquoi augmenter le risque en mettant cette formulation devant le comptoir. De même, ils se posent la question de l'intérêt de cet emplâtre dans une pathologie où la technique du « glaçage, repos, élévation et immobilisation » constitue le meilleur remède.

Le secrétaire de séance demande aux membres quels sont les risques potentiels en cas d'utilisation en accès libre.

Un évaluateur interne considère que selon la rubrique 4.8 du RCP, l'utilisation prolongée sur une surface étendue peut augmenter le risque d'effets systémiques. De même, selon la rubrique 4.6, il pourrait y avoir un problème de saignement pendant la grossesse.

Un membre rajoute qu'il y aurait aussi un risque pour les patients sous antiagrégants plaquettaires. En revanche, un autre membre considère, que vu la faible quantité d'héparine, ces effets indésirables relèveraient plus du diclofenac.

Un autre expert évoque le risque de confusion avec des emplâtres chauffants lors de l'utilisation de ce produit ce qui pourrait renforcer le risque d'effets secondaires par à une augmentation de l'absorption des substances actives liée à la chaleur.

Question posée 1	La demande de libre accès pour la spécialité FLECTOR TISSUGEL HEPARINE 1g/40000 UI pour 100g, emplâtre médicamenteux est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5/5
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		5
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Les membres du GT PMF se prononcent à l'unanimité contre la mise en accès libre du Flector Tissugel Héparine pour les raisons évoquées ci-dessus (dont notamment le risque hémorragique) et l'absence de résultats de sécurité d'utilisation à long terme avec cette spécialité.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

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 ?
	Compte tenu de la réponse à la 1ère question, la question 2 n'a pas été posée.

Dossier 4

2.4 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"/>
Numéro de dossier NL	
Numéro CIP	34009 269 326 6 4 / 34009 269 327 2 5 / 34009 269 323 7 4 / 34009 269 324 3 5
Firme concernée	BIOGARAN
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	11h40 – 12h05

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"/>

Références documentaires

- o Formulaire de la demande
- o Annexes (aucune modification ou adaptation)
- o Des données de pharmacovigilance issues de l'analyse du PSUR couvrant la période du 14/04/2009 au 31/08/2010 et du PSUR couvrant la période du 31/08/2010 au 13/01/2013 qui devait être soumis en octobre 2013 (non fourni car demande de libre accès faite avant cette date d'échéance).
- o Données d'efficacité issues d'une recherche bibliographique (3 études retenues)

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

Suite à une question d'un membre sur le statut de cette spécialité, le secrétaire de séance précise qu'il s'agit d'un « générique » de 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 (ND) 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.

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 ?

Votes

Nombre de votants sur nombre global	5/5
Nombre d'avis favorables	5
Nombre d'avis défavorables	0

Nombre d'abstention	0	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Les membres du GT votent à l'unanimité pour la mise en accès libre de ce produit toutefois sous réserve que la preuve d'activité antiseptique ait été apportée.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par la DP concernée	Échéance
	Vérification de la démonstration de l'activité antiseptique de la solution.	

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 ?
-------------------------	---

Votes		
Nombre de votants sur nombre global	5/5	
Nombre d'avis favorables	5	
Nombre d'avis défavorables	0	
Nombre d'abstention	0	
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Les membres du GT votent à l'unanimité pour une modification du libellé des indications afin d'assurer une meilleure compréhension par le patient. De même, ils considèrent qu'il est nécessaire de rajouter des conseils d'hygiène.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Dossier 5

2.5 Nom du dossier	HEXASPRAY fruits exotiques, collutoire en flacon pressurisé
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Numéro CIP	
Firme concernée	BOUCHARA RECORDATI
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	12h05 – 12h30

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"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
<i>Adéquation du développement avec les pratiques</i>		<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

- Réponse du laboratoire à la Mesure d'Instruction
- Projets d'Annexes

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 en routine les cas de Pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG) et de Stevens-Johnson dans le cadre des PSURs, suite à la déclaration d'un cas douteux avec facteurs confondants. Ceci 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 (lécithine 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.

Un membre cherche à savoir pourquoi l'Agence a demandé au laboratoire de surveiller le PEAG et le Stevens Johnson dans le cadre des PSUR de la gamme HEXASPRAY. Est-ce que cela signifie l'existence de cas observés avec cette gamme ? Un évaluateur interne précise qu'il y a eu un cas. . Pour ce cas, d'autres traitements étaient associés au biclotymol et connus pour entraîner de tels effets. Cependant, par mesure de prudence, il a été demandé de surveiller ce type de cas.

Un autre membre demande s'il est possible de mettre en accès libre un produit qui pourrait avoir comme effets indésirables potentiels des cas de Stevens Johnson. Les autres membres manifestent leur accord avec l'interrogation de leur collègue.

Plusieurs membres demandent une réévaluation du B/R de l'ensemble des produits à base de Biclotymol.

Un évaluateur interne, bien qu'il soit d'accord avec cette demande, précise qu'il ne sera peut-être pas facile d'obtenir cette réévaluation car les produits topiques et les produits en PMF ne font pas partie du programme de révision du B/R. De plus, sur la base d'un seul cas peu pertinent, il semble difficile de lancer une procédure de ré-évaluation du B/R.

L'idée de confier une analyse de l'ensemble des PSURs des produits à base de Biclotymol à un CRPV a été évoquée. Par ailleurs, les membres du GT demandent de connaître les résultats de l'étude sur l'activité antiseptique (en cours d'évaluation).

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 ?

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5/5
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		5
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Dans l'attente d'une part des données complémentaires sur la sécurité d'utilisation du Biclotymol dans son ensemble et d'autre part des résultats de l'étude de l'activité antiseptique, les membres du GT ne se prononcent pas sur cette question.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

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 ?
	Compte tenu de la réponse à la 1ère question, la question 2 n'a pas été posée.

Dossier 6	
2.5 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"/>
Numéro de dossier NL	
Numéro CIP	
Firme concernée	SANOFI AVENTIS – UNITHER PHARMACEUTICALS – LIBERTY PHARMA
Nom de l'évaluateur	

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

Références documentaires

- Module 2 du TOPLEXIL
- Clinical overview des autres dossiers oxomémazine
- Projet Annexes

Présentation de la problématique

Le secrétaire de séance quitte la salle et ne participe ni à la présentation ni à la discussion sur ces dossiers. L'évaluateur représentant la DP en charge du dossier dirige les débats.

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'oxomémazine ont fait l'objet d'une révision de la balance bénéfice/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'oxomémazine 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'oxomémazine indiquées dans le traitement de la toux sont :

- risque de réactions d'hypersensibilité (incluant choc anaphylactiques et angioedème)
- Sédatation, somnolence
- Morts subites chez les enfants de moins de 2 ans
- Agranulocytose (exceptionnellement décrite)
- Rétention aiguë d'urine en cas de troubles uréthro-prostatiques
- Constipation (iléus paralytique)
- Glaucome aiguë 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:
 - nourrisson (moins de 2 ans),
 - antécédents d'agranulocytose,
 - risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques,
 - 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 revendiquée: 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.

Les membres sont d'accord sur l'intérêt d'une forme pharmaceutique en sachet unidose (plus pratique en termes de transport et de prise et plus précise en terme de dose). Néanmoins, cette nouvelle gamme pourrait relancer la vente de cet antihistaminique de 1^{ère} génération conduisant à une augmentation de l'exposition dans la population générale d'où la crainte des experts d'une augmentation des effets indésirables graves connus de l'oxoméazine et du risque d'interactions médicamenteuses entre cet antihistaminique de 1^{ère} génération notamment en cas d'associations effectuées avec d'autres médicaments dans le cadre de l'automédication

Par analogie de classe, la question de l'allongement du QT a été soulevée. Les membres souhaitent obtenir des données sur la sécurité cardiaque incluant notamment la réalisation de tests adaptés pour l'évaluation de l'effet des médicaments sur le QT et leur risque potentiel pro-arythmogènes (conformément aux lignes directrices en vigueur). De même, les membres souhaitent une révision du B/R de toutes les spécialités à base d'oxoméazine.

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) ?
-------------------------	--

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		5/5
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		5
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	Les membres du GT votent à l'unanimité contre la mise sur le marché à ce stade de cette nouvelle forme pharmaceutique qui, du fait de son attractivité d'utilisation, peut conduire à une augmentation de population exposée dans le contexte d'une automédication et en conséquence accroître le risque de survenue d'effets indésirables graves dans la population générale notamment en cas d'utilisation de l'oxoméazine en association avec d'autres spécialités. Les laboratoires demandeurs devront établir les risques d'interactions médicamenteuses et fournir une évaluation du potentiel cardiotoxique de l'oxoméazine, incluant les tests adaptés mesurant l'effet des médicaments sur le QT et le potentiel pro-arythmogène.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance