

Numéro unique de document : GT082017013

Date document : 02/03/2017

Direction : Direction de l'Evaluation

Pôle : INNOVDEV

Personne en charge : E.Chapel/J.Haddad Code :

AUTEVALGT08FOR01 V01

## GT Médicaments de prescription médicale facultative – N° 082017-01

Séance du 02 mars 2017 de 10h à 13h30 en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si modérateur, membre, secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Haleh CHARABIANI-BAGHERI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pascaline DANTAR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Anne-Sophie DE WULF	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Michel DOUSTEYSSIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sébastien FAURE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Claire GUY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Aude LAMBERT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Philippe MONGES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Olivier RÉVEILLAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Elodie CHAPEL	Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jacqueline HADDAD	Secrétaire scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Deborah BACQUET	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Virginie BACQUET	Référent technico-réglementaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arnaud de VERDHELAN	Référent information publicité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie DUMARCET	Chef produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dorothee DURAND	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Joëlle EL KHOURY	Référent scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gwennaëlle EVEN	Chef produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Roxane FORNACCIARI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurence GIROD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie GRENE- LEROUGE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sophie LALAUE	Chef de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nivé LEBONHEUR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Delphine ROUSSEAU	Evaluateur réglementaire	<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
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour		-		
1.2	Adoption du CR de Nom de l'instance>–<N° instance>		-		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
3.1	Présentation du règlement intérieur et règles déontologiques		Pour information	non	
3.2	Présentation des missions du groupe de travail		Pour information	non	
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	DOSISEPTINE 0,05 POUR CENT, solution pour application cutanée en récipient unidose	NL	Pour discussion	non	
3.2	PAMEZOL 20mg, gélule gastro-résistante	LG	Pour discussion	non	
3.3	HEXETIDINE H2 PHARMA 0.1%, solution pour bain de bouche	RF	Pour discussion	non	
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

## Déroulement de la séance

### Adoption de l'ordre du jour

Après l'accueil des participants et la vérification que le quorum est atteint, le modérateur ouvre la séance.

Un tour de table est effectué afin que chacun des participants se présente.

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

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

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

Le modérateur 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.

L'ordre du jour est présenté par le secrétaire scientifique.

La séance débute par la présentation du RI et du GT conformément à l'ODJ.

En clôture de session, les membres du GT sont informés de la date de la prochaine séance prévue le 18 mai 2017.

### Déroulement de la séance

Présentation du RI et les modalités du GT. Intervention de la présidente du groupe Task Force au CMDh. La Task Force a pour objectif d'harmoniser les pratiques d'évaluation et de mener une réflexion sur le statut OTC au sein de l'Union Européenne dans un cadre réglementaire contraint. Dix-sept membres composent cette task force et la représentation française est assurée par le référent automédication. Les membres du GTPMF auront un retour des discussions menées au sein de la Task Force et seront peut être sollicités si les calendriers le permettent. Une question est posée sur l'existence d'une liste répertoriant les produits délistés ou en OTC en Europe. A priori, cette information devrait être transmise à la Task Force en mars ou en avril.

Un des membres constate que depuis sa création, les réunions du GT PMF se sont espacées et que le nombre de dossiers s'est réduit. Il s'interroge sur la complexité des dossiers soumis. Les dossiers présentés nécessitent l'expérience de la pratique médicale et un avis collégial. Les sujets sont proposés par les DP. Un chef de pôle souligne les contraintes de calendrier et la difficulté de le faire coïncider avec les délais imposés par la réglementation. La problématique est identique pour les autres GT.

Un autre membre s'interroge sur la possibilité pour la France d'intervenir sur les dossiers et donne l'exemple du pamezol pour lequel les dispositions ont déjà été prises au niveau européen.

### Dossier 1

<b>Nom du dossier</b>	DOSISEPTINE 0,05 POUR CENT, solution pour application cutanée en récipient unidosé
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Firme concernée	GIFRER BARBEZAT
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	

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"/>		

					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

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

-	<b>Modification d'AMM</b>
-	<b>Procédure nationale</b>

Références documentaires
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PSUR : dans l'attente de la réponse du laboratoire</i></li> <li>• Communication de l'Agence sur le risque de confusion entre dosettes</li> <li>• Annexes de l'AMM</li> </ul>

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire Gilbert dépose une demande de libre accès pour la spécialité DOSISEPTINE 0,05 POUR CENT, solution pour application cutanée en récipient unidosé (DCI : digluconate de chlorhexidine). La seule présentation concernée par ce libre accès est le récipient unidosé de 5 ml en boîte de 10 (CIP34009 359 745 8 7).</p> <p>Cette spécialité a été autorisée en France le 04/03/1992, elle peut actuellement être délivrée sans prescription médicale. Elle n'est pas inscrite sur la liste des spécialités remboursables et sa publicité Grand Public est autorisée. Elle est commercialisée depuis 1998.</p> <p><b>Indication actuelle :</b></p> <p><b>RCP :</b> "Nettoyage et antiseptie des plaies superficielles et peu étendues." <b>Notice :</b> "Ce médicament est préconisé dans l'antiseptie des petites plaies (superficielles et peu étendues)."</p> <p><b>Posologie et mode d'administration :</b></p> <p>Voie cutanée.</p> <p>Deux applications par jour. La solution est prête à l'emploi. Elle peut être appliquée directement sur les plaies.</p> <p>Pas de mention de la durée de traitement ni de la population à traiter.</p> <p><b>Statut revendiqué par le laboratoire pour sa demande :</b></p> <p><b>CAS N°1 des demandes d'inscription sur la liste « Médicament de Médecation officinale » (mise en accès direct dans les officines) des spécialités de PMF disposant d'une AMM :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le principe actif est référencé dans la liste des médicaments de médecine officinale ;</li> <li>• l'indication figure en Annexe I de la liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF : "<b>Antiseptie ou nettoyage des petites plaies superficielles</b>".</li> </ul>

Toutefois, la concentration en chlorhexidine ici présentée est de 0,05% alors que les spécialités à base de chlorhexidine déjà en libre accès : Cetavlex et Diaseptyl ont une concentration de chlorhexidine 10 fois supérieure (0,5%).

De plus les présentations en libre accès sont :

- un flacon de 125 ml pour Cetavlex,
- un flacon de 75 ml pour Diaseptyl 0,5%

Aussi cette demande de libre accès porte également sur la mise à disponibilité d'une forme unidose aujourd'hui inexistante sur le marché en libre accès.

Par ailleurs se pose la question de promouvoir l'utilisation d'antiseptique incolore en récipients unidoses alors que le risque de confusion avec d'autres unidoses telles que celles de sérum physiologique existe et que des cas impliquant des nourrissons ayant reçu en instillation nasale un antiseptique à la place de sérum physiologique sont rapportés (voir communication ANSM).

Il est à noter que des formes d'antiseptiques colorés sont commercialisées à la demande de l'ANSM afin de réduire le risque de confusion avec les unidoses incolores notamment les unidoses de sérum physiologique.

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

Le libellé de l'indication est simplifié afin d'être en accord avec celui des spécialités à base de chlorhexidine déjà en libre accès (Cetavlex et Diaseptyl).

Pas d'autre modification du RCP proposée et mise en conformité de la Notice selon le template 9.

#### **Avis du GTPMF**

La demande de libre accès de la spécialité DOSISEPTINE 0,05 POUR CENT, solution pour application cutanée en récipient unidose est à mettre en perspective avec les recommandations émises par l'agence quant aux risques de confusion possible entre les substances actives présentées en unidoses incolores.

La discussion porte sur le conditionnement en flacon unidose de la spécialité pharmaceutique.

Il est à noter que le risque de confusion est théorique dans la mesure où il n'y a aucun signalement d'erreur médicamenteuse dans les données PSUR fournies par le laboratoire. De plus il faut ajouter qu'il existe une autre spécialité Dosisseptine autorisée sous une formulation colorée (DOSISEPTINE COLOREE 0,05 %, solution pour application cutanée en récipient unidose) ; le colorant présent est l'azorubine (E122).

Un des membres du GT PMF se demande pourquoi ne pas attendre la demande de libre accès de la forme colorée pour minimiser le risque de confusion.

Un évaluateur s'interroge sur les risques liés aux colorants, notamment l'allergie. Ceci a préalablement été évalué lors de l'évaluation de la demande d'AMM de la spécialité colorée DOSISEPTINE COLOREE 0,05 %, solution pour application cutanée en récipient unidose. Aucun risque n'a été mis en évidence et l'AMM a été octroyée le 18 juin 2013. Les membres du GTPMF indiquent que les dosettes antiseptiques colorées ne posent pas de problèmes de pharmacovigilance en milieu hospitalier (pas de cas de confusion entre récipients unidoses signalés), il est vraisemblable qu'une situation semblable puisse s'observer en ville.

Certains s'interrogent sur le choix du laboratoire de demander le libre accès de la formulation incolore et évoquent une utilisation plus fréquente de celle-ci, voire une raison esthétique liée à la coloration de la peau avec la formulation colorée.

La présentation unidose peut être préférable sur le plan environnemental, toutefois elle doit être sûre.

A l'issue des publications du GT Erreurs Médicamenteuses sur les erreurs de dosettes, la question de la possibilité d'induire un code flaconnage, comme un flacon opaque a été posée. Certains membres évoquent la possibilité de recourir à des conditionnements opaques pour éviter le risque de confusion entre les spécialités présentées en unidoses, notamment avec le sérum physiologique.

Un membre souligne que le conditionnement opaque ne résout pas tout, dans l'étude du CRPV de Marseille des unidoses d'eau oxygénée en plastique blanc étaient impliquées.

Un membre opte pour le produit coloré et est donc défavorable à la demande du laboratoire. Il considère qu'une communication peut être effectuée par les professionnels de santé sur l'utilisation de la présentation colorée.

La question de la photodégradation du produit est posée, de même que la phototoxicité du produit coloré. Rien de tel n'a été évoqué lors de l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament.

Il est précisé que les erreurs médicamenteuses continuent de recevoir des signaux liés au conditionnement unidoses. Par ailleurs il ne s'agit pas d'une situation en impasse thérapeutique.

La question de la conformité de l'activité antiseptique aux normes Européennes EN 1040 et EN 1275 de cette spécialité est évoquée.

L'évaluateur en charge du dossier confirme que les études relatives aux normes susmentionnées ont été fournies lors de l'évaluation de la demande d'AMM de la forme colorée DOSISEPTINE comparant les activités antiseptiques des 2 formes colorée et incolore.

Des remarques concernant la notice sont effectuées ; notamment le manque de clarté du libellé « Si vous avez l'impression que l'effet de DOSISEPTINE [...] est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien », l'évaluateur quoiqu'en accord avec la remarque indique qu'il s'agit d'une phrase type obligatoire. L'ajout d'une mention relative à l'usage unique de la dosette est préconisé dans la notice utilisateur du type « toute dosette ouverte doit être jetée »

<b>Question posée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La demande de libre accès pour la spécialité DOSISEPTINE 0,05 POUR CENT, solution pour application cutanée en récipient unidose en présentation 5 ml (boîte de 10) est-elle acceptable ?</li> </ul>
-----------------------	--

<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	6/6
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	6
Nombre d'abstentions	0

<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les experts du GT rejettent la demande du libre accès de la spécialité DOSISEPTINE 0,05 POUR CENT, solution pour application cutanée en récipient unidose en raison du risque de confusion avec d'autres médicaments en conditionnement unidose et compte-tenu des communications effectuées par l'ANSM à ce sujet.
<i>Avis minoritaires</i>	

<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
-------------------------------	------------	-----------------

<b>Question posée</b>	Si oui, les libellés des annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) sont-ils acceptables et suffisants ?
-----------------------	--

<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global : 0	
Nombre d'avis favorables : 0	
Nombre d'avis défavorables : 0	

Nombre d'abstentions : 0		
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Compte tenu de l'avis sur la première question, la deuxième question n'a pas été débattue ni mise au vote.	
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

## Dossier 2

<b>Nom du dossier</b>	PAMEZOL 20mg, gélule gastro-résistante
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Firme concernée	ETHYPHARM (titulaire de l'AMM)/MYLAN (transfert d'AMM en cours)
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	

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"/>		
					Si DPI > 1 an	Si niveau 1	Si niveau 2
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

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

### - Modification d'AMM

- **Procédure nationale**

**Références documentaires**

- Réponse du laboratoire à l'avis défavorable (AD) : Rapport d'expertise clinique (PGR, clinical overview 2016, juillet)
- Projets d'annexes, modifications des conditionnements pour cette spécialité

**Présentation de la problématique**

Cette spécialité à base d'ésoméprazole est actuellement autorisée avec un statut de PMO et fait l'objet de la part du titulaire d'AMM d'une demande de délistage faisant référence à l'arrêté d'exonération du 11 Octobre 2013. Cette demande s'accompagne de modifications de l'information produit.

Cette spécialité avait été autorisée en référence à la spécialité INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant qui a un statut de PMO Liste II.

Pour sa demande, le laboratoire propose de suivre le libellé des annexes de l'AMM d'une autre spécialité à base d'ésoméprazole : NEXIUM CONTROL comprimé gastro-résistant qui est un médicament sous statut PMF autorisé par procédure centralisée depuis août 2013 (EMA/H/C/002618).

**L'indication actuelle de la spécialité :**

**« Reflux gastro-œsophagien (RGO)**

- Traitement de l'œsophagite érosive par reflux.
- Traitement d'entretien et prévention des récives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO).

**En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de *Helicobacter pylori*** pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récive de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori*.

**Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi:**

- Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS.
- Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque.

**Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. »**

**Indication proposée :**

« PAMEZOL (ou ESOMEPRAZOLE MYLAN CONSEIL) est indiqué dans le traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-œsophagien (par exemple pyrosis et régurgitation acide) chez l'adulte. »

Cette indication est identique à celle de NEXIUM CONTROL :

« Nexium Control est indiqué dans le traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-œsophagien (par exemple pyrosis et régurgitation acide) chez l'adulte. »

Lors de sa demande initiale le laboratoire n'a versé ni données cliniques ni données de sécurité d'emploi.

Ce dossier a été discuté au GT Médicaments de Prescription Médicale Facultative du 9 juillet 2015 (cf discussion ci-après) qui a considéré que les données fournies par le laboratoire étaient insuffisantes. Le GT a considéré que le laboratoire devait verser un rapport d'expert complet justifiant la demande ainsi que des données de pharmacovigilance récentes sur l'ésoméprazole et un plan de gestion des risques.

**GTPMF DU 09 juillet 2015 :**

*La spécialité PAMEZOL 20mg gélule gastro-résistante, à base d'Esoméprazole et autorisée avec un statut de PMO, fait l'objet de la part du titulaire de l'AMM :*

- *d'une demande de délistage faisant référence à l'arrêté d'exonération du 11 Octobre 2013 (modifiant l'arrêté du 22 février 1990).*
- *d'une demande de modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice dont notamment, la modification de l'indication thérapeutique.*

- d'une demande de modification des conditionnements autorisés, seules les boîtes de 7 et 14 gélules sont conservées.

Cette spécialité avait été autorisée en référence à la spécialité INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant qui a un statut de PMO Liste II.

Pour sa demande, le laboratoire propose de suivre le libellé des annexes de l'AMM d'une autre spécialité à base d'Ésoméprazole : NEXIUM CONTROL comprimé gastro-résistant qui est un médicament sous statut PMF autorisé par procédure centralisée européenne par décision de la Commission Européenne en date du 26 Août 2013.

Le laboratoire ne verse ni données cliniques ni données de sécurité. Pour justifier la demande, le rapport d'expert du laboratoire se base sur les informations du produit NEXIUM CONTROL issues de la décision de 26 Août 2013 de la Commission Européenne.

Un évaluateur ANSM présente la demande du laboratoire qui se base uniquement sur la décision européenne relative à Inexium Control sans fournir aucune autre donnée.

Un autre évaluateur ANSM rappelle que les IPP font l'objet d'études épidémiologiques décidées par l'Agence française. Ces études révèlent un mésusage important par les patients mais aussi un non-respect du RCP de la part de certains pharmaciens qui délivraient ces médicaments pour une durée plus longue que celle recommandée. Le risque d'infarctus et le risque d'interactions médicamenteuses avec ces médicaments ont été évoqués.

Même si la présente demande ne porte pas sur le libre accès, un expert rappelle que le groupe de travail avait rejeté une demande de libre accès pour une spécialité contenant un autre IPP à savoir le pantoprazole.

Un expert considère qu'il faut réactualiser les données de vigilance de ces spécialités, voire même reconsidérer leur statut PMF s'il s'avère vraiment nécessaire.

Un autre expert se prononce pour un traitement homogène de l'ensemble des médicaments de la classe des IPP.

Un expert précise que l'ésoméprazole, la substance active de cette spécialité, est l'énantiomère actif de l'oméprazole et que le risque d'interactions médicamenteuses avec cet énantiomère est peut-être plus accentué qu'avec l'oméprazole.

Les experts souhaitent avoir accès aux résultats détaillés de l'enquête sur les IPP.

Enfin, un expert considère qu'il faut adresser une communication ciblée à l'attention des pharmaciens au sujet des effets indésirables de cette classe.

#### **Conclusion du GTPMF du 09 juillet 2015: AVIS DEFAVORABLE**

**A l'unanimité, les membres du Groupe de Travail considèrent que les données fournies sont insuffisantes. Ils considèrent que le demandeur devra verser un rapport d'expert complet justifiant la demande ainsi que des données de pharmacovigilance récentes sur l'ésoméprazole et un plan de gestion de risques.**

#### **Réponse du laboratoire : Présentation de la problématique après l'AD adressé au laboratoire suite au GTPMF du 9 JUILLET 2015.**

Cette spécialité à base d'ésoméprazole est actuellement autorisée avec un statut de PMO et fait l'objet de la part du titulaire d'AMM d'une demande de délistage faisant référence à l'arrêté d'exonération du 11 Octobre 2013. Cette demande s'accompagne de modifications de l'information produit. Cette spécialité avait été autorisée en référence à la spécialité INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant qui a un statut de PMO Liste II. Pour sa demande, le laboratoire propose de suivre le libellé des annexes de l'AMM d'une autre spécialité à base d'ésoméprazole : NEXIUM CONTROL comprimé gastro-résistant qui est un médicament sous statut PMF autorisé par procédure centralisée depuis août 2013 (EMA/H/C/002618). Lors de sa demande initiale le laboratoire n'a versé ni données cliniques ni données de sécurité d'emploi. Ce dossier a été discuté au GT Médicaments de Prescription Médicale Facultative du 9 juillet 2015 qui a considéré que les données fournies par le laboratoire étaient insuffisantes. Le GT a considéré que le laboratoire devait verser un rapport d'expertise complet justifiant la demande ainsi que des données de pharmacovigilance récentes sur l'ésoméprazole et un plan de gestion des risques.

Le laboratoire a versé un rapport d'expert complet justifiant les demandes:

- de délistage faisant référence à l'arrêté d'exonération du 11 Octobre 2013 (modifiant l'arrêté du 22 février 1990).
- de modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice dont notamment, la modification de l'indication thérapeutique.
- de modification des conditionnements autorisés, seules les boîtes de 7 et 14 gélules sont conservées.

ainsi qu'une mise à jour des données de pharmacovigilance sur l'ésooméprazole et un plan de gestion des risques.

Le laboratoire a versé un engagement d'expert en janvier 2016 associé à un plan de gestion de risques et complété en Juillet 2016 par un rapport d'expert. Ce rapport d'expert concerne une mise à jour des données de pharmacovigilance.

La réponse du laboratoire a fait l'objet d'une évaluation par la DP princeps (INFHEP : DP4), sollicitée par la DP GENER (DP5) en date du 12 décembre 2016 pour évaluer le PGR déposé par le laboratoire (ce PGR a été déposé le 15 janvier 2016) pour la spécialité ESOMEPRAZOLE MYLAN CONSEIL 20 mg, gélule gastro-résistante (anciennement Pamezol 20g, gélule gastro-résistante). Ce PGR est déposé dans le cadre d'une demande de changement des CPD : passage de liste II à médicament non soumis à prescription médicale.

Le GT est invité à se prononcer sur les annexes et sur la durée de traitement dans la notice.

Il est précisé que deux autres spécialités ont le statut de PMF avec une durée de traitement pouvant aller jusqu'à 14 jours.

Un membre considère que la problématique porte au-delà du médicament lui-même, et demande pourquoi ne pas remettre tous les IPP en prescription médicale obligatoire, estimant que les recommandations d'utilisation ne sont pas respectées et au regard des effets indésirables provoqués par cette classe thérapeutique. Il cite l'exemple des antitussifs et leur utilisation chez l'enfant.

Les IPP sont largement utilisés en France et un nombre important de patients sont traités inutilement par des IPP. Des études observationnelles aux USA montrent des prescriptions effectuées sans indications, avec des signaux d'insuffisance rénale, de fractures ostéoporotiques par diminution du calcium, d'une diminution également du magnésium avec tachycardie et troubles cardiaques.

Un autre membre est favorable au retrait du statut PMF et évoque le nombre de signalements PV des IPP prescrits à l'hôpital. Il ne dispose pas des données en ville.

Un autre expert estime que le problème des IPP ne réside pas dans le statut (PMF) mais dans leur utilisation disproportionnée et à long terme. Le mésusage s'observe particulièrement dans la prescription médicale.

Les problèmes sont liés à la prescription médicale qui est non justifiée chez la plupart des personnes âgées notamment. Un expert ajoute que les IPPs sont prescrits afin de couvrir les effets indésirables des anti-inflammatoires comme par exemple les corticoïdes, l'aspirine.

Un membre souligne que l'utilisation disproportionnée peut également s'observer en PMF, le patient reproduisant le schéma initialement prescrit.

L'agence devrait se pencher sur le cas des IPP.

Le chef produit de la DP4, indique qu'une étude épidémiologique va être lancée avec le département épidémiologique de l'ANSM, sur l'usage des IPP en utilisant les bases de données du SNIIR-AM. Les résultats de cette étude pourraient permettre de recadrer l'utilisation des IPP. L'ANSM est préoccupée par la prescription au long cours notamment chez les personnes âgées.

Les experts s'interrogent sur la possibilité d'obtenir des données spécifiques de PV concernant les IPP en PMF. Par l'intermédiaire de l'étude épidémiologique, il sera probablement possible d'avoir des chiffres de vente des IPP en statut PMF et PMO.

Un membre craint un report vers les anti-H2 avec des contre-indications et interactions médicamenteuses problématiques, en cas de suppression du statut PMF des IPP pour de courtes périodes.

Le référent publicité indique que les IPP en PMF de même que les alternatives de type antiacides communiquent auprès du grand public. La communication des anti-H2 a quant à elle disparu.

Sur la base des recommandations du bon usage du médicament et afin de permettre aux patients d'exercer leur choix sur ces produits, l'ANSM positionne les alginates pour des symptômes ponctuels tandis qu'il est demandé pour les IPP de communiquer sur des symptômes typiques et fréquents.

Il est noté que le prix des IPP non remboursés est élevé ce qui permet peut être de limiter son usage sans prescription médicale.

Il est remarqué que les populations sont différentes selon le statut réglementaire du médicament, elles n'ont pas les mêmes facteurs de risques. La majorité des patients sous prescription d'IPP sont des personnes âgées qui sont susceptibles d'être sous traitement au long cours (AINS, aspirine, corticoïdes). La PMF concerne plus spécifiquement une population jeune pour un usage ponctuel.

Les effets indésirables les plus sévères s'observent sur le long terme.

Un expert met en avant la banalisation de la prescription des IPP. Les IPP sont devenus des médicaments de confort et il existe un effet rebond à l'arrêt du traitement. Le risque d'autoriser les IPP sous le statut PMF est de favoriser leur utilisation au long cours sans avis médical.

Un membre s'étonne de l'avis rendu par le PRAC concernant l'insuffisance rénale chronique et s'inquiète d'une publication faisant état d'un lien entre l'Alzheimer et les IPP (rationnel pharmacologique concernant le dépôt de plaque amyloïde).

Il est rappelé que l'insuffisance rénale chronique n'a pas été retenue par le PRAC, faute de données suffisamment robustes.

L'évaluateur réglementaire explique qu'il existe un arrêté d'exonération pris sur la base de l'AMM européenne de la spécialité NEXIUM.

L'évaluateur fait remarquer que la spécialité PAMEZOL répond aux conditions fixées par l'arrêté d'exonération (dosage, conditionnement, durée de traitement), sauf à remettre en cause les conditions de l'arrêté pour refuser le statut PMF.

Il est mis en avant la difficulté d'une telle procédure liée à l'existence de l'AMM centralisée qui prévoit une utilisation sans prescription médicale. La remise en cause du statut PMF ne pourra se faire qu'en remettant en cause l'AMM européenne.

Un évaluateur ajoute qu'il est difficile de remettre en question l'AMM européenne, notamment le statut « OTC » dans la mesure où le PRAC n'a pas retenu le signal justifiant la remise en cause du statut OTC du médicament.

Un des membres propose de remettre en cause l'arrêté dans l'attente des études épidémiologiques. Il considère que les effets indésirables ne sont pas suffisamment pris en compte. Dans ce contexte, tous les laboratoires vont demander le statut PMF, favorisant la promotion de l'ésoméprazole.

Un membre signale que les interactions médicamenteuses sont plus importantes avec l'ésoméprazole/l'oméprazole.

Il est rappelé que l'insuffisance rénale est dose dépendante.

Il est souligné que d'autres IPPs sont déjà sous statut PMF : oméprazole, pantoprazole et l'ésooméprazole via l'AMM centralisée.

Le modérateur intervient pour indiquer aux membres qu'ils peuvent s'abstenir s'ils sont en position de questionnement sur les IPPs.

Compte-tenu des discussions et dans la mesure où la spécialité répond règlementairement aux critères de l'arrêté d'exonération, il est proposé aux membres de répondre à la question suivante : « les données portées à votre connaissance pour cette spécialité vous paraissent-elles de nature à remettre en question les conditions d'exonération de l'ésooméprazole ? »

<b>Question posée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>les données portées à votre connaissance pour cette spécialité vous paraissent –elles de natures à remettre en question les conditions d'exonération de l'ésooméprazole ?</li> </ul>
-----------------------	---

<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	6/6
Nombre d'avis favorables	1
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstentions	5

<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des membres du GT ne se prononcent pas sur la question posée.
<i>Avis minoritaires</i>	Un membre du GT estime que les données sont insuffisantes à ce jour, au regard des effets indésirables et ne sont pas en faveur d'un délistage ; il faut par conséquent remettre en question l'arrêté d'exonération.

<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>
-------------------------------	------------	-----------------

<b>Question posée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les modifications d'annexes proposées vous semblent-elles acceptables ?</li> </ul>
-----------------------	---

<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	6/6
Nombre d'avis favorables	6 (sous réserve)
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstentions	0

<b>Avis relatif à la question posée</b>	<p>Les membres du GT se sont positionnés en faveur des modifications d'annexes suivantes :</p> <p><u>RCP</u> : Rubrique 5.1 « effet pharmacodynamique » « Après une prise orale de 20 <del>ou 40</del> mg d'ésooméprazole, l'effet survient dans un délai d'une heure ».</p> <p><b>Revoir le libellé en raison de la conjonction « et » pouvant prêter à confusion</b> « Après 5 jours de prises orales de 20 mg <b>et</b> 40 mg d'ésooméprazole, un pH intragastrique supérieur à 4 était maintenu respectivement pendant en moyenne 13 heures et 17 heures sur 24 heures chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique »</p>
---	--

## NOTICE INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Rubrique 1 : « **Vous devez arrêter le traitement et consulter** ~~vous adresser~~ à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien après 14 jours »

Rubrique 2 : préciser le libellé à propos du sucre

Mettre en gras les Mises en gardes et précautions d'emploi

Rubrique 3 : « La durée du traitement **ne doit pas dépasser** ~~peut aller jusqu'à~~ 14 jours **sans avis médical** »

ETIQUETAGE: rubrique 15 : « Si vos symptômes s'aggravent ou ne s'améliorent pas après la prise de ce médicament pendant 14 jours consécutifs, **arrêter le traitement** et contactez votre médecin. »

-----

Demander au titulaire de l'AMM d'expliquer les différences entre les annexes de l'AMM concernant les mentions relatives aux modalités d'administrations des gélules. En effet :

Annexe I - RCP : Rubrique 4.2 « Les gélules doivent être avalées entières avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent pas être mâchées ni croquées.

### **Chez les patients ayant des difficultés de déglutition :**

Les gélules peuvent être aussi ouvertes et leur contenu dispersé dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé car l'enrobage entérique peut être dissous. Remuer et boire le liquide avec les granules immédiatement ou dans les 30 minutes. Rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Les granules gastro-résistants ne doivent pas être croqués »

Annexe IIIA - ETIQUETAGE Rubrique 5 : « Les gélules doivent être avalées en entier. Ne pas mâcher ni croquer les gélules. »

Annexe IIIB - NOTICE INFORMATION DE L'UTILISATEUR Rubrique 3 « Mode d'administration »

«:[...]Avalez vos gélules entières avec un verre d'eau. Les gélules comme leur contenu ne doivent pas être mâchés ni croqués. [...]

### **Que faire si vous avez des difficultés pour avaler les gélules**

1) Ouvrir soigneusement les gélules au-dessus d'un verre d'eau (non gazeuse) et vider le contenu des gélules (granules) dans le verre. Aucun autre liquide ne doit être utilisé.

2) Remuez. Puis buvez le mélange immédiatement ou dans les 30 minutes. Remuez toujours le mélange avant de le boire.

Afin de prendre la totalité du médicament, rincez ensuite le verre en ajoutant le contenu d'un demi-verre d'eau et le boire. Tous les granules doivent être avalés sans être mâchés ni croqués

<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les membres du GT se prononcent favorablement aux libellés des annexes de l'AMM sous réserve des modifications énoncées ci-dessus.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée</b>	• Les conditionnements de 7 et 14 gélules vous semblent-ils adaptés ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		6/6
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstentions		0
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	Les membres votent à l'unanimité pour un usage en blister plutôt qu'en flacon.	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

### Dossier 3

<b>Nom du dossier</b>	HEXETIDINE H2 PHARMA
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Firme concernée	H2 PHARMA
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	

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"/>		
					Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/>
					Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>	Absent <input type="checkbox"/>
					Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>	Présent <input type="checkbox"/>
					DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>		

#### Critères de passage

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

-	<b>Modification d'AMM</b>
-	<b>Procédure nationale</b>

<b>Références documentaires</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Projets d'annexes</li> </ul>

<b>Présentation de la problématique</b>
<p>La spécialité HEXETIDINE H2 PHARMA 0.1%, solution pour bain de bouche, à base d'héxétidine et autorisée avec un statut de PMF, fait l'objet de la part du titulaire de l'AMM :</p> <p>d'une demande de mise en accès direct en officine.  d'une demande de modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice.  d'une demande en parallèle d'un transfert d'AMM vers MYLAN et la révision du CEP (vu par ailleurs par la qualité).</p> <p>Cette spécialité a obtenu son AMM dans le traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale et soins post-opératoires en stomatologie, le 05 aout 2011, avec un statut PMF.  Cette spécialité est un générique d'HEXTRIL 0,1 POUR CENT, bain de bouche, flacon. La dernière mise à jour des données cliniques du princeps remonte à 2009.</p> <p>Deux autres génériques, HEXETIDINE BIOGARAN CONSEIL 0,1 POUR CENT, solution pour bain de bouche et HEXETIDINE SANDOZ CONSEIL 0,1 POUR CENT, solution pour bain de bouche, sont plus à jour que le princeps lui-même. Ces deux spécialités sont inscrites sur la liste de médication officinale dont la dernière mise à jour date de décembre 2016 sur le site de l'ANSM.</p> <p>Le laboratoire a déposé un dossier « cas n°1 », cas le plus simple, car le principe actif est déjà référencé dans la liste de « médicament de médication officinale » ainsi que l'indication.</p> <p>Pour seule référence documentaire, le laboratoire a déposé sa demande (courrier et formulaire de dépôt) ainsi que des propositions d'annexes.  Il n'y a aucune donnée clinique mise à jour, pas de clinical overview, pas de données de PV actualisées, ni de PGR.</p> <p>La proposition d'annexes a été retravaillée pour proposer aux membres du groupe des mises à jour. Un travail d'harmonisation et de cohérence de l'information est également proposé (en gras et surligné les ajouts proposés et/ou points à discuter tels que présentés ci-après dans les questions posées) :</p> <p>RCP</p> <p>4.1. Indications thérapeutiques</p>

Traitement local d'appoint des affections de la cavité buccale et soins post-opératoires en stomatologie.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE ET L'ENFANT DE PLUS DE 6 ANS

HEXETIDINE MYLAN CONSEIL s'emploie pur ou dilué, en bains de bouche 2 ou 3 fois par jour :

Pur : 1 gobelet doseur.

Dilué : à utiliser dilué s'il apparaît des manifestations douloureuses.

Verser la solution jusqu'au trait indiquant 15 ml et compléter avec de l'eau jusqu'à l'encoche indiquant 30 ml (dilution au 1/2).

Ne pas avaler ce produit.

#### 4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'hexétidine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

Enfant de moins de 6 ans.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'indication ne justifie pas un traitement prolongé d'autant qu'il pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale.

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques, en tant qu'excipients, qui peuvent abaisser le seuil épiléptogène. A doses excessives, risque d'accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respecter les posologies et la durée de traitement préconisées.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (azorubine E122) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.

Précautions d'emploi

Le traitement usuel ne dépassera pas 10 jours : au-delà, la conduite à tenir devra être réévaluée.

En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir devra être réévaluée.

En cas d'antécédents d'épilepsie, tenir compte de la présence, en tant qu'excipients, de dérivés terpéniques.

#### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament du fait :

de l'absence de donnée cinétique sur le passage des dérivés terpéniques dans le lait, et de leur toxicité neurologique potentielle chez le nourrisson

#### 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

#### 4.8. Effets indésirables

Des manifestations d'hypersensibilité généralement cutanéomuqueuses d'allure allergique, en particulier angioœdèmes, et des réactions locales ont été rapportées.

En raison de la présence en tant qu'excipients de dérivés terpéniques et en cas de non-respect des doses préconisées : risque de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant, possibilité d'agitation et de confusion chez les sujets âgés.

## NOTICE

Dénomination du médicament

HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche

Hexétidine

## Encadré

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Vous devez toujours prendre ce médicament en suivant scrupuleusement les informations fournies dans cette notice ou par votre médecin ou votre pharmacien.

Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.

Adressez-vous à votre pharmacien pour tout conseil ou information.

Si vous ressentez l'un des effets indésirables, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration après 10 ou 5 jours.

Ne laissez pas ce médicament à la portée des enfants.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche ?
3. Comment prendre HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : A01AB12

ANTIINFECTIEUX ET ANTISEPTIQUE POUR TRAITEMENT ORAL LOCAL.

RESERVE A L'ADULTE ET L'ENFANT DE PLUS DE 6 ANS

Ce médicament est indiqué dans le traitement local d'appoint des affections de la bouche ou en soins après une intervention chirurgicale de la cavité buccale.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT de prendre HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche ?

Ne prenez jamais HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche :

si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

chez les enfants de moins de 6 ans.

## Avertissements et précautions

L'usage prolongé (plus de 10 jours) de ce médicament n'est pas souhaitable car il peut modifier l'équilibre microbien naturel de la bouche.

Cette spécialité contient des dérivés terpéniques dans la formule qui peuvent entraîner, à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant. Respectez les posologies et la durée de traitement préconisées (voir « Comment utiliser HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 % solution pour bain de bouche »).

## Précautions d'emploi

Ne pas dépasser 5 ou 10 jours de traitement : En cas de persistance des symptômes au-delà de 5 jours et/ou de fièvre associée, la conduite à tenir devra être réévaluée.

EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN. AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

NE JAMAIS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS.

En cas d'épilepsie ancienne ou récente, DEMANDER CONSEIL A VOTRE MEDECIN

Autres médicaments et HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche avec des aliments et boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse et allaitement

En cas d'allaitement, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche contient de l'éthanol et de l'azorubine (E122).

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (azorubine E122) et peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.

3. COMMENT prendre HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche ?

Posologie

RESERVE A L'ADULTE ET L'ENFANT DE PLUS DE 6 ANS.

Mode d'administration

Utilisation locale en bains de bouche.

NE PAS AVALER.

Fréquence d'administration

Cette solution pour bain de bouche s'emploie pure ou diluée : 1 dose 2 à 3 fois par jour.

Pur : verser HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 % dans le gobelet doseur jusqu'à l'encoche indiquant 15 ml.

Dilué : en cas d'apparition de manifestations douloureuses. Utiliser la solution diluée au ½ :

Verser HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 % dans le gobelet doseur jusqu'à l'encoche indiquant 15 ml. Compléter ensuite avec de l'eau jusqu'à l'encoche indiquant 30 ml.

Bien rincer le gobelet doseur après chaque utilisation.

Durée du traitement

La durée d'utilisation est limitée à 10 jours.

Si vous avez pris plus de HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche que vous n'auriez dû :

Un surdosage n'est pas attendu dans les conditions normales d'utilisation. Certains constituants de ce médicament (huiles essentielles) peuvent entraîner à doses excessives, des accidents neurologiques à type de convulsions chez l'enfant, et des possibilités d'agitation et de confusion chez les sujets âgés

En cas d'épilepsie ancienne ou récente, demandez conseil à votre médecin.

Si vous oubliez de prendre HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche :

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre HEXETIDINE MYLAN CONSEIL 0,1 %, solution pour bain de bouche:

Sans objet.

-----  
Le dossier présenté relève du cas N°1 de demande de libre accès. L'évaluateur sollicite l'avis du GTPMF sur les demandes de modifications des annexes de l'AMM et attire l'attention sur les discordances d'information observées entre les AMM de génériques déjà inscrits sur la liste de médication officinale et le princeps. Elle s'interroge sur la possibilité d'harmoniser l'information contenue dans les annexes des AMM des spécialités à base hétéridine, en débutant par HEXETIDINE MYLAN CONSEIL.

Des discussions s'engagent suite aux points soulevés par l'évaluateur :

- hétérogénéité du contenu de l'information des annexes des AMMs entre génériques et, entre génériques et princeps, notamment, la durée de traitement de 5 j ou de 10 jours.
- incohérences entre les rubriques des annexes :

- o le médicament est destiné à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans et des mises en garde spécifiques aux nourrissons (risque de convulsion chez les nourrissons).

Certains membres et évaluateurs font remarquer qu'il s'agit de précautions d'usage par rapport aux dérivés terpéniques, ne pas l'indiquer reviendrait à minimiser le risque, en même temps certains membres soulignent que le fait de mentionner les nourrissons peut induire un risque de confusions quant à la population pouvant utiliser le médicament. Néanmoins, cette mention est à conserver. Le risque de convulsions peut toucher tous les âges, notamment en cas de surdosage. Les membres estiment que les libellés doivent être clarifiés.

- o Absence dans la notice de l'indication en postopératoire. La question de la mentionner dans la notice d'un médicament prévu pour une utilisation en libre accès est posée. Il est rappelé que l'indication « traitement local d'appoint des affections de la bouche ou en soins après une intervention chirurgicale de la cavité buccale » figure dans l'annexe I de l'avis aux fabricants. Les avis sont partagés, certains évaluateurs et membres indiquent que la notice doit être le reflet des mentions figurant dans le RCP, d'autres estiment que l'indication « postopératoire » ne doit pas figurer dans la notice et que l'annexe I de l'avis aux fabricants doit être revue. Il est souligné que le patient peut utiliser le médicament à la suite d'un avis téléphonique médical. Un évaluateur ajoute que l'indication « migraine après au moins un avis médical » figure dans cette annexe I. Il est rappelé que l'annexe I de l'avis aux fabricants concerne des indications reconnues comme adaptée à un usage en PMF et non pas uniquement à un usage en libre accès. La mise à jour de cette annexe I est prévue, cela nécessite de mettre en place un programme de travail et d'échanges avec les DPs.
- o Absence de mention de la population cible « adulte et à l'enfant de plus de 6 ans » dans la rubrique indication des annexes.

Un membre préconise qu'une mention relative aux patients en sevrage alcoolique soit indiquée en rubrique 4.8 du RCP en raison de la présence d'alcool dans le médicament même si la mention portée dans les annexes est conforme au guideline sur les excipients, compte tenu de la quantité présente dans le médicament. Il s'interroge également sur l'absence de consigne en cas d'ingestion accidentelle. Les membres n'ont pas connaissance de signaux PV liés à l'ingestion accidentelle de bains de bouche à base d'héxétidine.

Un membre note l'absence de mention relative aux délais de conservation après ouverture du flacon. Il demande si cette information est exigée d'un point de vue réglementaire. La question sera posée en interne.

Un évaluateur considère qu'il faut mettre à jour l'AMM du princeps avant celles des génériques afin d'aboutir à une harmonisation des informations entre princeps et génériques.

Un évaluateur indique qu'une réactualisation des informations de l'AMM peut s'effectuer à la lumière des données actuelles conformément à ce qui est mentionné dans le code de la santé publique.

A l'issue des discussions, il est demandé au titulaire de l'AMM sur quelles bases il s'est appuyé pour proposer les annexes de l'AMM.

Compte-tenu des discordances sur l'information des AMM entre le princeps et les génériques, les membres souhaitent une révision des annexes des AMM de ces spécialités de façon à ce que l'information soit harmonisée.

Enfin, l'évaluateur souligne que le titulaire doit apporter la preuve de l'activité antiseptique conformément aux normes Européennes EN 1040 et EN 1275 ; la question devra être posée au titulaire de l'AMM.

<b>Vis aux fabricants soulève</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>La demande du laboratoire est-elle suffisante en l'état sans données supplémentaires s'agissant d'un cas N°1 ?</li> </ul>
<b>Votes</b>			
Nombre de votants sur nombre global		6/6	
Nombre d'avis favorables		0	
Nombre d'avis défavorables		6	
Nombre d'abstentions		0	
<b>Avis relatif à la question posée</b>			
<i>Avis majoritaires</i>		Avant d'envisager le libre accès, les membres du GT, réclament, à l'unanimité une harmonisation des AMMs des spécialités à base d'héxétidine	
<i>Avis minoritaires</i>			
<b>Proposition d'action :</b>		<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Les annexes déposées et les modifications proposées vous semblent-elles justifiées ?</li> </ul>
<b>Votes</b>			
Nombre de votants sur nombre global			
Nombre d'avis favorables			
Nombre d'avis défavorables			
Nombre d'abstentions			
<b>Avis relatif à la question posée</b>			Compte tenu de l'avis sur la première question, cette question n'a pas été mise au vote.
<i>Avis majoritaires</i>			
<i>Avis minoritaires</i>			
<b>Proposition d'action :</b>		<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>La durée maximum de 10 ou 5 jours est incohérente. Que proposer et notamment la notion de 7 jours est-elle obligatoire ?</li> </ul>
<b>Votes</b>			
Nombre de votants sur nombre global			
Nombre d'avis favorables			
Nombre d'avis défavorables			
Nombre d'abstentions			
<b>Avis relatif à la question posée</b>			Compte tenu de l'avis sur la première question, cette question n'a pas été mise au vote.
<i>Avis majoritaires</i>			
<i>Avis minoritaires</i>			
<b>Proposition d'action :</b>		<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La notion de précautions d'emploi et d'effets indésirables chez les nourrissons est-elle adaptée puisque le produit n'est autorisé qu'à partir de 6 ans ?</li> </ul>	
<b>Votes</b>		
	Nombre de votants sur nombre global	
	Nombre d'avis favorables	
	Nombre d'avis défavorables	
	Nombre d'abstentions	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Compte tenu de l'avis sur la première question, cette question n'a pas été mise au vote.	
	<i>Avis majoritaires</i>	
	<i>Avis minoritaires</i>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Question posée</b>	Les informations dans la notice en cas de surdosage sont mentionnées pour l'enfant mais pas pour le sujet âgé, alors que cela est présent dans le RCP pour les deux types de population. Y-a-t-il une justification clinique selon vous ?	
<b>Votes</b>		
	Nombre de votants sur nombre global	
	Nombre d'avis favorables	
	Nombre d'avis défavorables	
	Nombre d'abstentions	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	Compte tenu de l'avis sur la première question, cette question n'a pas été mise au vote.	
	<i>Avis majoritaires</i>	
	<i>Avis minoritaires</i>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>