

Numero unique de document : GT282015013
Date document : 03/08/2015
Direction : Evaluation
Personne en charge : Antoine SAWAYA

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

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

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prosper EKODO	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Philippe MONGES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Olivier REVEILLAUD	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-François TESTE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marie-Christine PERAULT- POCHAT	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/> conf. tél	<input type="checkbox"/>	
Antoine SAWAYA	Secrétaire de séance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie DUMARCET	Chef produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pauline DAYANI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Véronique DEFFARGES	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurence GIROD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gismonde PLAN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Martine REIDIBOYM	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Elodie SOLE	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	Adoption du CR du GT 28 PMF N°2014-06 par procédure écrite		Pour information		Non
2.	Dossiers Produits				
2.1	XERCLEAR, crème		Pour discussion	Non	Non
2.2	ATROVENT NASAL, solution nasale		Pour discussion	Non	Non
2.3	MYCOHYDRALIN 500 mg, comprimé vaginal		Pour discussion	Non	Non

2.4	DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL , comprimé pelliculé		Pour discussion	Non	Non
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.

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

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

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

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

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

Il informe les membres du GT qu'un expert externe ponctuel du CRPV de Poitiers va être auditionné lors de la séance de ce jour pour le dossier Atrovent Nasal. Il précise que cet expert sera joint par téléphone uniquement lors de la discussion du dossier concerné et qu'il ne participera pas au vote.

1. 2 Adoption du CR de GT 28 PMF – N° 2014-05

Le secrétaire de séance rappelle que l'approbation du compte rendu de séance du GT 282014-06 a eu lieu par procédure écrite et qu'il a été adopté à l'unanimité.

Dossier Produits - Substances

Dossier 1

2.1 Nom du dossier XERCLEAR 50mg/10mg/g, crème

Dossier thématique

Dossiers Produits – Substances (National)

Dossiers Produits – Substances (Europe)

Numéro de dossier NL

Firme concernée GLAXOSMITHKLINE SANTE GRAND PUBLIC

Nom de l'évaluateur

Horaire de passage 10h10 – 10h50

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

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

Références documentaires

- Clinical Overview
- Projet de modifications du RCP, de la notice et de l'étiquetage
- Test de lisibilité
- PSUR

Présentation de la problématique

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

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

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

La proposition de modification des conditions de prescription et de délivrance est accompagnée d'une proposition de modifications de l'information produit (RCP, notice, étiquetage) afin de permettre une utilisation sans prescription médicale de XERCLEAR, dans le respect du libellé validé lors de la procédure décentralisée.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

«- sont susceptibles de présenter un danger, directement ou indirectement, même dans des conditions normales d'emploi, s'ils sont utilisés sans surveillance médicale, ou

- sont utilisés souvent, et dans une très large mesure, dans des conditions anormales d'emploi et que cela risque de mettre en danger directement ou indirectement la santé, ou

- contiennent des substances ou des préparations à base de ces substances, dont il est indispensable d'approfondir l'activité et/ou les effets indésirables, ou

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

CRITERE 1

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

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

Mauvaise utilisation involontaire :

En raison de l'apparence et de l'emplacement caractéristiques de l'herpès labial, il est peu probable qu'il puisse être confondu avec d'autres affections, d'autant plus que les signes précoces sont reconnaissables. L'utilisation de XERCLEAR ne retarde donc pas le diagnostic de pathologies graves sous-jacentes, et par ailleurs le traitement sans avis médical de l'herpès labial est possible depuis une vingtaine d'année avec des crèmes à base d'aciclovir. Si XERCLEAR est utilisé pour traiter une lésion non à HSV (acné, furoncles, verrues, piqûres d'insecte, zona, impétigo), il n'est pas attendu de conséquences graves compte tenu de la faible absorption systémique, de la durée limitée

d'utilisation et de l'étroitesse de la zone d'application. Il y a un risque théorique que l'hydrocortisone exacerbe une infection cutanée bactérienne ou fongique (acné, furoncles, impétigo, muguet), mais ce risque est bas car les personnes souffrant d'herpès labial reconnaissent les symptômes dans la plupart des cas. Enfin, la notice conseille aux patients de consulter un médecin si les symptômes persistent plus de 10 jours.

Mauvais usage intentionnel :

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

Ingestion accidentelle / surdosage intentionnel :

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

Autres risques abordés :

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

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

CRITERE 3 Aucune investigation supplémentaire dans ce sens n'est nécessaire, les deux principes actifs étant bien connus. A ce jour l'expérience post-marketing reste cependant limitée.

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

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

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

Un évaluateur ANSM présente le dossier et les données fournies par le laboratoire. Il rappelle que l'indication « poussées d'herpès labial localisé » figure sur la liste des indications reconnues comme adaptées à un usage en PMF. Il précise que compte tenu de la nature de la procédure d'autorisation (procédure décentralisée), il ne sera pas possible de modifier, le cas échéant, le contenu des annexes de l'AMM de ce produit sans accord des autres Etats Membres concernés par la procédure.

Un expert considère que l'utilisation de ce produit bouscule un dogme qui est d'éviter l'application de la cortisone sur des lésions virales. Il exprime aussi ses craintes d'une utilisation abusive de cette spécialité (renfermant une dose plus

élevée en cortisone que ce qui est admis à ce jour en PMF) sur d'autres zones du visage voire même autres parties du corps. Il préfère donc, par mesure de sécurité, que cette spécialité (qui n'est pas encore commercialisée en France) soit d'abord utilisée en PMO avant d'envisager éventuellement un statut PMF.

Un expert s'interroge même sur la pertinence de cette association de substances actives qui donne des résultats décevants sur le plan de l'efficacité clinique par rapport à l'aciclovir seul. Un autre expert signale qu'il n'y a jamais eu de vraie preuve de l'efficacité de l'aciclovir en application locale.

Compte tenu que l'utilisation de cette spécialité est réservée aux personnes immunocompétentes, un expert se demande comment se fera le repérage du statut immunitaire du patient au cas où le statut PMF serait accordé à cette spécialité. En effet, certaines personnes ne savent pas qu'elles sont immunodéprimées. De plus, il considère que si la sécurité des 2 substances actives utilisées séparément est bien connue, ce n'est pas forcément le cas de l'association.

Un autre expert doute de la capacité des personnes à distinguer un herpès d'un impétigo. Même si ce constat peut se faire avec les spécialités actuellement commercialisées ne renfermant que de l'aciclovir, les conséquences seront plus graves en cas d'une mauvaise utilisation de l'association aciclovir et cortisone.

Un expert signale que ces produits sont souvent utilisés en même temps que des patchs ce qui pourrait augmenter le passage cutané et les effets secondaires.

Un expert se demande même comment ce produit a pu obtenir une AMM.

Nathalie Dumarcet informe les experts que le Groupe de travail Dermatologie a exprimé les mêmes réserves et interrogations lors de la discussion de ce produit.

Question posée	La demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses de l'hydrocortisone par voie topique, pour une concentration maximale de 1 g pour 100 g et pour une présentation correspondant à une quantité maximale de substance active remise au public de 20 mg, est-elle acceptable ?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	6/6
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	5
Nombre d'abstention	1
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des experts rejette la demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses de l'hydrocortisone à une concentration maximale de 1g pour 100 g par voie cutanée en raison : <ul style="list-style-type: none">- du risque d'exacerbation en cas d'application de l'hydrocortisone sur une lésion infectieuse faussement identifiée par le patient comme un herpès labial,- de l'ignorance possible par le patient de son état immunodéprimé,

	- du bénéfice minime apporté par l'association par rapport à l'aciclovir topique seul et qui ne permet pas de contrebalancer les risques supplémentaires potentiels encourus par le patient.
<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par
	Échéance

Dossier 2	
2.2 Nom du dossier	ATROVENT NASAL 0.03 POUR CENT, solution nasale en flacon pulvérisateur
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Firme concernée	BOEHRINGER INGELHEIM
Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>	
Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>	10h50 – 11h30

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

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

Références documentaires
• PSUR
• Dossier clinique – Rapport d'expertise clinique.
• Projets d'annexes
• Références Bibliographiques

Présentation de la problématique
Le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM a déposé une demande d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses pour la substance active bromure d'ipratropium par voie nasale (spécialité : ATROVENT NASAL 0,03 POUR CENT en flacon pulvérisateur).
La demande de modification des conditions de prescription et de délivrance est accompagnée d'une proposition de modifications de l'information produit (RCP, notice et l'étiquetage) en vue d'une utilisation sans prescription médicale de la spécialité ATROVENT NASAL 0,03 POUR CENT .
En France, ATROVENT NASAL 0,03 POUR CENT dispose d'une autorisation de mise sur le marché octroyée le 10 juillet 1995 par une procédure nationale. La spécialité est commercialisée depuis octobre 1996.

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

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

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

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

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

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

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

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

L'utilisation concomitante d'autres anticholinergiques doit être prise en compte en raison du risque de voir les effets adverses des anticholinergiques s'additionner (rétention d'urine, poussée aiguë de glaucome, constipation, sécheresse de la bouche...)

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

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

Contenu du dossier fourni par le laboratoire

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

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

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

Un évaluateur ANSM présente le dossier et les données fournies par le laboratoire.

L'expert ponctuel joint par téléphone considère que la qualité des documents fournis est bonne. Il précise toutefois que l'argumentation du laboratoire porte essentiellement sur l'actualisation du RCP. Des sections / mises en garde, grossesse, effets indésirables ont été complétées ce qui va dans le bon sens. Il considère que ces modifications sont à retenir quelle que soit l'issue de la demande d'exonération du cholhydrate d'ipratropium. Cependant, il déplore la disparition de la notion « anticholinergique » de l'information sur le produit.

Il se pose la question de l'intérêt de mettre ce produit en statut PMF sachant qu'il s'agit d'un anticholinergique et qu'il présente des risques non nuls par son activité ainsi que des risques d'interactions médicamenteuses.

De plus, le niveau de risque de l'utilisation d'un atropinique sera plus important que le bénéfice qu'il peut apporter en cas d'exonération sachant que le délistage pourrait aboutir à une relance de ce produit dont le niveau de ventes est actuellement faible. Il ne voit pas l'intérêt d'un délistage de ce produit.

Un évaluateur ANSM informe les experts du groupe de travail qu'il n'existe aujourd'hui sur le marché aucune spécialité médicamenteuse exonérée à base d'un dérivé atropinique.

Concernant le passage systémique de l'ipratropium, l'expert ponctuel précise que des effets secondaires systémiques de type atropinique ont été rapportés dans la base de Pharmacovigilance. Ces cas sont peu nombreux mais existent.

Un expert souligne que le délistage aboutira forcément à une nette augmentation des ventes de ce produit d'autant que la demande des patients au comptoir pour une automédication par les sprays nasaux visant à traiter "le nez bouché" est très forte en hiver.

L'expert ponctuel appuie dans ce sens en précisant que le médicament ne sera d'ailleurs pas forcément présenté comme un anticholinergique.

Pour illustrer le possible risque de passage systémique avec les anticholinergiques par voie locale, un expert évoque un cas de rétention urinaire sur adénome prostatique nécessitant une hospitalisation lors d'un traitement par un collyre atropinique.

Un expert précise ne jamais prescrire l'Atrovent nasal dans sa pratique clinique de médecine générale notamment du fait des risques d'effets indésirables (ex: glaucome, retentions urinaires) et d'interactions médicamenteuses possibles avec ce médicament alors que la pathologie est bénigne, ne nécessitant pas toujours forcément un traitement et/ou qu'il existe assez d'alternatives.

L'ensemble du groupe s'accorde pour considérer qu'il sera difficile de différencier au comptoir l'origine bactérienne ou non de la rhinite, ainsi que les cas relevant des mises en garde ou contre-indications de ce produit.

Un expert rappelle que la HAS considère ce produit comme un médicament d'appoint ayant un service médical rendu faible et pour lequel il existe des alternatives plus sûres.

La question d'un éventuel passage de cette spécialité en liste II a été évoquée lors du débat (bien qu'elle ne soit pas demandée par le laboratoire concerné). Toutefois, cette idée a été vite écartée compte tenu de l'absence de justification d'une utilisation prolongée d'un atropinique par voie nasale et du fait que la possibilité de renouveler le traitement sans une nouvelle consultation médicale pourrait aboutir à un usage chronique ou abusif à l'origine, entre autres effets indésirables, d'un assèchement de la muqueuse nasale. L'utilisation de ce produit doit rester d'une durée limitée.

Le secrétaire de séance remercie l'expert ponctuel de sa participation à cette discussion et met fin à la conférence téléphonique. Il procède ensuite au vote.

Question posée	La demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses du bromure d'ipratropium par voie nasale, pour une concentration maximale de 0.03 g pour 100 ml et pour une présentation correspondant à une quantité maximale de substance active remise au public de 4.5 mg, est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6/6
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		6
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les experts rejettent la demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses du bromure d'ipratropium par voie nasale en raison de l'absence de bénéfice de la vente libre de ce produit pour les patients, au regard, notamment des risques liés à l'activité anticholinergique de cette spécialité ainsi qu'à ces nombreuses interactions médicamenteuses possibles.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Dossier 3

2.3 Nom du dossier	MYCOHYDRALIN 500 mg, comprimé vaginal
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Numéro CIP	
Firme concernée	BAYER HEALTHCARE
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	11h30 – 12h00

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

- Clinical Overview
- PSURs
- Projet de RCP, notice et étiquetage

Présentation de la problématique

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

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

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

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

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

L'indication actuelle est : « Traitement local des mycoses vaginales à levures sensibles notamment à candida ».

Cette indication est en accord avec les indications retenues à l'annexe I de la liste des indications / pathologies / situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF.

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

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

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

Un évaluateur ANSM présente le dossier et les données fournies par le laboratoire. Il précise que les données de sécurité sont rassurantes et ne montrent pas d'effets graves. De même, les effets indésirables attendus avec le clotrimazole en application locale ne font pas craindre de conséquences délétères dans le cadre d'un usage en automédication.

Il s'ensuit une discussion avec les experts sur l'efficacité et l'intérêt de la dose unique de 500 mg par rapport aux 3 doses préconisées pour le dosage 200 mg.

Un rapprochement du schéma posologique (1 seule administration) du Mycohydralin 500 mg comprimé vaginal avec une autre spécialité sous forme d'ovule LP à base d'Econazole administrée aussi en dose unique a été évoqué.

Enfin, il a été rappelé que l'accès direct a été accordé à Mycohydralin 200 mg comprimé vaginal et qu'en conséquence il n'y a pas de raison de le refuser pour le dosage 500 mg.

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

Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6/6
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les experts se prononcent en faveur du libre accès de cette présentation	
<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		6/6
Nombre d'avis favorables		6
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		0

Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les experts se prononcent en faveur de l'alignement des libellés proposés pour les annexes de l'AMM sur ceux adoptés pour une spécialité de la même gamme dosée à 200 mg et acceptée en libre accès.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Dossier 4

2.4 Nom du dossier	DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15mg , comprimé pelliculé sécable
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Numéro CIP	
Firme concernée	BIOGARAN
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	12h00 – 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"/>
					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

- Clinical Overview

Présentation de la problématique

Le laboratoire BIOGARAN a déposé une demande de modification de l'information en vue de la mise en accès direct en officine de leur spécialité **DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable** qui est une spécialité générique de DONORMYL® 15 mg, comprimé sécable dont la commercialisation date de la fin des années 80. Cette demande a été discutée au GT PMF du 3 juillet 2014.

Le conditionnement revendiqué pour la mise en accès direct correspond à la boîte de 10 comprimés (CIP3400926689896).

Le **principe actif** de cette spécialité est la Doxylamine. Il s'agit d'un antihistaminique H1 appartenant à la sous classe des éthanolamines qui possèdent un effet sédatif et un effet atropinique.

Ce principe actif n'est pas référencé dans l'annexe I « Liste des médicaments de médication officinale à l'exclusion des médicaments homéopathiques et des médicaments à base de plantes ».

L'**indication** proposée dans la Notice est la suivante:

« Ce médicament est préconisé dans l'insomnie occasionnelle chez l'adulte »

Cette indication est proche des indications figurant dans la rubrique **10. Autres / troubles du sommeil / Troubles mineurs du sommeil** de l'annexe I « Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF » de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF, sous le libellé suivant : **« Troubles mineurs du sommeil »**.

A noter qu'aucune étude n'a été réalisée avec cette spécialité. La recherche et l'analyse des données d'efficacité et de tolérance pour ce rapport porte sur des données issues de la littérature concernant la doxylamine.

Ainsi, aucune nouvelle étude apportant des informations par rapport à l'efficacité de la doxylamine dans l'indication ciblée n'a été retrouvée. Il en résulte que l'efficacité de cette spécialité reste inchangée à ce jour et correspond aux données disponibles lors de l'octroi de l'AMM.

De même, les données de tolérance proviennent des données soumises au moment de l'octroi de l'AMM. Néanmoins, deux publications a priori non disponibles au moment de l'octroi de l'AMM ont été retrouvées dans la littérature.

- Il s'agit d'un décès chez un nourrisson d'un an lié probablement à une prise accidentelle de ce produit par cet enfant (absence d'abstract). En effet, ce produit est contre-indiqué chez les enfants de moins de 15 ans.

- La référence n°2 correspond à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, effet lié à un surdosage du produit.

Par ailleurs, les cas de PhV rapportés dans la littérature concernant la substance active portent sur une période plus longue (2001 – 2012) et concernent uniquement des surdosages. Les effets indésirables sont mineurs, et bien décrits dans le RCP. Comme tout somnifère, la DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable expose au risque de surdosage (par utilisation abusive).

Ainsi, à l'appui de cette demande le laboratoire avait présenté les arguments suivants :

- Compte tenu des données recueillies depuis l'octroi de l'AMM, on peut considérer que le rapport bénéfice/risque de DOXYLAMINE BIOGARAN CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable est inchangé.

- Le profil de tolérance de cette spécialité est nettement plus favorable que celui des hypnotiques proprement-dits, qui sont seulement sur ordonnance.

- Il n'est pas attendu plus d'effets secondaires avec ce produit qu'avec les autres spécialités de doxylamine vendues derrière le comptoir. L'absence d'erreurs d'administration par les consommateurs dans les remontées de tolérance montre que ce type de produit est bien utilisé par ceux qui l'administrent.

- L'accès direct en officine de cette spécialité ne va pas changer les conditions de la prise de ce médicament par le patient.

- Considérant les contre-indications mineures, la population cible et le profil de tolérance de cette spécialité, on peut affirmer que le produit remplit les conditions de sécurité nécessaires à une mise en accès direct en officine.

Lors de la discussion au GT PMF du 3 juillet :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Un expert attire l'attention des participants sur le risque d'allongement de l'intervalle QT avec cette spécialité comme pour certains antihistaminiques. Il fait même un rapprochement en terme d'utilisation et de spectre d'activité entre la doxylamine et les spécialités à base d'hydroxyzine pour lesquelles des restrictions d'utilisation ont été récemment appliquées pour minimiser le risque d'allongement QT. Il évoque aussi le risque d'effet anticholinergique de la doxylamine.

Un autre expert constate une progression de la demande pour les produits à base de doxylamine car certains hypnotiques sont mal remboursés et qu'en conséquence les consommateurs de ces produits ne consultent plus leur médecin pour se procurer ces médicaments mais préfèrent se tourner vers les produits en PMF.

Un expert considère que les médicaments en OTC sont souvent banalisés par les patients. En conséquence, une mise en accès direct de la doxylamine entraînerait sa banalisation. Or, ceci doit être évité car ce médicament est intéressant. En effet, prescrit en alternance avec les hypnotiques, il sert à désaccoutumer certaines personnes en état d'accoutumance aux hypnotiques.

Question posée 1	La demande de libre accès pour la spécialité est-elle acceptable ?
-------------------------	--

Votes	
Nombre de votants sur nombre global	6/6
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	6
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	A l'unanimité, les experts rejettent la demande de libre accès à cause d'une part des risques liés à l'utilisation de cette spécialité et d'autre part pour éviter sa banalisation.
<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	0
Nombre d'avis favorables	0
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0
Avis relatif à la question posée	
<i>Avis majoritaires</i>	Compte tenu de l'avis sur la première question, la deuxième question n'a pas été débattue ni mise au vote.
<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par Échéance

