

Numero unique de document : GT282014063
Date document : 11/03/2015
Direction : Evaluation
Personne en charge : Antoine SAWAYA

GT 28 Médicaments de Prescription Médicale Facultative – N° 2014-06

Séance du 18 Décembre 2014 de 10h à 13h en salle 3

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Pascaline DANTAR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Florent DURAIN	Membre	<input 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"/>	
Dominique HILLAIRE-BUYS	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christelle PHILIBERT	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<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"/>	
Isabelle YOLDJIAN	Chef produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Deborah BACQUET	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"/>	
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	CR du GT 28 PMF – N° 2014-05		Pour adoption		Non
1.3	Calendrier des GT de l'année 2015		Pour information		
2.	Dossiers Produits				
2.1	DIFFERINE, gel 0.1%		Pour discussion	Non	Non
2.2	HUMEX ALLERGIE CETIRIZINE 10 mg, comprimé pelliculé sécable		Pour discussion	Non	Non
2.3	MYCOHYDRALIN 200 mg, comprimé vaginal		Pour discussion	Non	Non

2.4	MYCOHYDRALIN , crème		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 que deux experts externes ponctuels du CRPV du Languedoc-Roussillon vont être auditionnés lors de la séance de ce jour pour le dossier Differine. Il précise que ces 2 experts seront joints par téléphone uniquement lors de la discussion du dossier concerné et qu'ils ne participeront pas aux votes.

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

Le secrétaire de séance procède à l'approbation du compte rendu de séance du GT 282014-05. Ce compte rendu a été envoyé avec le programme de séance à tous les membres.

Le compte rendu est adopté à l'unanimité.

1. 3 Calendrier GT PMF 2015

Un calendrier prévisionnel des prochaines réunions du GT PMF est discuté.

Dossier Produits - Substances

Dossier 1	
2.1 Nom du dossier	DIFFERINE, gel 0.1%
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Firme concernée	GALDERMA INTERNATIONAL
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	10h10 – 10h40

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

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
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 / rapport PSUR WS (Procédure IE/H/158/01)
- Dossier clinique – Rapport d'expertise clinique.
- Projets d'annexes
- Test de lisibilité

Présentation de la problématique

Les laboratoires GALDERMA INTERNATIONAL ont sollicité une demande d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses pour la substance active **adapalène 0.1%** (spécialité : **DIFFERINE gel, 0.1%**).

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

DIFFERINE gel, 0.1% est un anti-acnéique qui a obtenu une AMM le 26 septembre 1994 pour l'indication « **traitement de l'acné de sévérité moyenne, particulièrement indiqué dans l'acné rétionnelle** ». Cette spécialité est commercialisée dans 85 pays .Un renouvellement illimité a été accordé à cette spécialité le 3 juillet 2012.

DIFFERINE gel, 0.1% est composé du principe actif **adapalène** possédant des propriétés de type rétinoïde et des propriétés anti-inflammatoires.

L'adapalène est faiblement absorbé par la peau (4% de la dose appliquée).

- **Autres spécialités contenant le même PA en FR** : Adapalène TEVA, Adapalène ZENTIVA, EPIDUO.
- **CPD** : Médicament soumis à prescription médicale (Liste I) en FR et dans tous les pays de l'UE.
- **Indication revendiquée pour la demande d'exonération** : Acné légère à modérée, particulièrement indiqué dans l'acné rétionnelle.
- **Posologie** : Voie cutanée, Appliquer la valeur d'un pois de gel en la répartissant sur les lésions acnéiques en évitant les yeux et les lèvres, une fois par jour avant le coucher après avoir lavé et bien séché la peau.
- **La durée de traitement** : 3 mois. L'amélioration clinique devrait être visible après 4 à 8 semaines de traitement, avec une amélioration nette au bout de 3 mois de traitement. La tolérance du gel d'adapalène a été démontrée sur une période de 6 mois de traitement. Il est recommandé d'évaluer l'amélioration du patient après 3 mois de traitement.
- **Le conditionnement concerné par la demande** : tube de 30 g
- **Modification et adaptation des annexes (RCP, Notice) de l'AMM** : (cf. tableau comparatif)

- Section 4.2 Posologie et mode d'administration : Ajout d'une référence à l'âge des patients « Adultes et enfants de plus de 12 ans ».
- Section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Ajout d'une précaution d'emploi « Differine ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'acné sévère (caractérisée par la présence de nodules et des kystes) ou présentant des lésions étendues, y compris sur les épaules et le dos qui peuvent être difficiles à atteindre, sauf sous contrôle médical. Si un patient a des cicatrices d'acné précédente, il doit consulter son médecin car un traitement agressif peut être conseillé. »
- Section 4.8 effets indésirables : ajout d'un effet indésirable d'une fréquence indéterminée « Dermatite allergique (dermite allergique de contact) » et de la rubrique relative à la déclaration des effets indésirables suspects.
- Section 5.3 Données de sécurité préclinique : ajout des mentions suivantes : « Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de carcinogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Après administration orale correspondant à une importante exposition plasmatique, des effets similaires à un syndrome d'hypervitaminose A ont été observés. Des études de toxicologie sur la reproduction ont été conduites avec adapalène par voie orale et cutanée chez le rat et le lapin. Un effet tératogène a été démontré à des doses systémiques élevées (doses orales de 25mg/kg/jour). A des expositions inférieures (dose cutanée de 6 mg/kg/jour), il a été observé une modification du nombre de côtes et de vertèbres. »
- **Etiquetage et Notice** : adaptation de l'information de la notice à une utilisation par le patient sans prescription et ajout de conseils d'éducation sanitaire.

- **Contexte et données :**

En vue d'appuyer leur demande et de démontrer que la spécialité DIFFERINE gel, 0.1% ne répond à aucun des critères applicables aux médicaments soumis à prescription médicale obligatoire (Article 71(1) de la directive 2001/83/EC), les laboratoires GALDERMA INTERNATIONAL ont fourni un ensemble d'argumentaires :

- **Des données de sécurité clinique et non-clinique** ont été versées en concluant que la toxicité générale de l'adapalène (voie cutanée) est jugée faible, avec une absence de reprotoxicité, de génotoxicité, de propriétés carcinogènes ainsi qu'une absence d'interactions avec les médicaments communément utilisés. Le laboratoire considère que :
 - . l'adapalène par voie topique présente un profil de sécurité adapté à une utilisation sans supervision médicale.
 - . l'adapalène utilisé par voie cutanée ne présente aucun risque direct ou indirect.
 - . une éventuelle utilisation incorrecte ou off-label ne présente aucun danger direct ou indirect pour les patients.
- **Concernant l'indication** : le laboratoire considère que le diagnostic de l'acné légère à modérée ne retarde pas le diagnostic d'autres pathologies graves sous-jacentes. L'acné mineure fait partie des situations pathologiques adaptées à une utilisation en PMF (Annexe I : *liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF*). A noter que l'indication revendiquée est acné légère à modérée, particulièrement indiqué dans l'acné rétentionnelle
- **Concernant les investigations de nouvelles actions pharmacologiques/effets indésirables** : Les laboratoires GALDERMA INTERNATIONAL considèrent qu'aucune investigation supplémentaire dans ce sens n'est nécessaire.
- **Enfin, concernant la voie d'administration** : La spécialité DIFFERINE gel, 0.1% n'est pas administrée par voie parentérale et en conséquence, peut être candidate à un statut PMF.

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

- une revue des données de sécurité (PSUR) couvrant la période du 03/2004 au 07/2013,
- un dossier et une expertise clinique (Overview et rapport clinique) détaillant les arguments en faveur d'une exonération à la réglementation des substances vénéneuses de la substance active adapalène 0.1%,
- des projets d'annexes de l'AMM.

Les deux experts du centre de Pharmacovigilance du Languedoc Roussillon joints par téléphone rapportent les données qu'ils ont évaluées. Ainsi :

Pour le PSUR 23 (01/08/2011-31/07/2012): 19 expositions répertoriées, la majorité durant le 1^o trimestre de la grossesse dont 3 issues seulement sont rapportées. Parmi eux, un cas où une interruption médicale de grossesse a été pratiquée en raison de l'exposition médicamenteuse pendant 2 mois. Dans un autre cas, l'exposition a eu lieu durant 9 semaines. L'enfant est né prématurément. Un cas de fausse couche spontanée a été rapporté (durée de l'exposition non rapportée).

Pour le PSUR 24 (01/08/2012-31/07/2013) : 11 expositions durant la grossesse sont rapportées. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une exposition durant le premier trimestre. Dans 2 cas l'exposition va au-delà : 5,5 mois et 4 mois. Seulement 1 issue semble être connue : 1 menace d'avortement avec hémorragie durant la grossesse.

Par ailleurs, concernant l'expérience cumulative depuis 1995 jusqu'au 31/07/2014 des cas graves inattendus rapportés par le lab Galderma, les 2 experts ont noté : 8 anomalies congénitales, 1 hémorragie durant la grossesse avec menace d'avortement, 2 avortements spontanés, une atteinte fœtale SAI, un cas de prématurité et 3 cas d'avortement induit SAI (médicalement ? volontaire ?).

Ils ajoutent qu'un rapport d'expert fourni par les laboratoires Galderma recense 310 grossesses, dont 163 ont été exposées durant le premier trimestre de la grossesse et ont une évolution connue (43 durant les essais cliniques et 120 en post commercialisation). Au total, sont comptabilisées 17 IVG (10,4%), 21 fausses couches (12,8%), 125 naissances dont 108 sans anomalies (86,4%), 4 morts fœtales in utero (3,2%), 12 naissances avec des anomalies morphologiques (9,6%) et 1 naissance avec des altérations de la fonction neurologique (0,8%).

De manière générale, il semble que ces résultats soient plus élevés (2 fois plus) que ceux attendus dans la population générale. Même si l'absence de données précises concernant la nature des malformations observées et le nombre important de femmes dont les issues de grossesse ne sont pas connues (41,6%) ne permettent pas de tirer de conclusions claires et précises, ce taux élevé ne plaide pas en faveur d'une utilisation sans risque de l'adapalène et par conséquent de son éventuel délistage.

De même les 2 experts du CRPV du Languedoc-Roussillon ont retrouvé dans la BNPV un cas de malformation fœtale, un cas d'interruption médicale de grossesse pour syndrome de Vacterl et une fausse couche spontanée peu documentés.

Dans la base internationale Vigilyze, 3 cas de grossesse sous adapalène ont conduit à 2 avortements spontanés et 1 IVG. Les cas sont succincts, les périodes d'exposition ne sont pas renseignées.

Enfin, sur la base de données Térappel, spécifique à la grossesse, : 61 appels concernent une exposition à l'adapalène. 36 issues sont connues (59%) : 3 IVG, 33 naissances dont 32 sans anomalies et 1 cas non renseigné.

Par ailleurs, d'un point de vue bibliographique, les données épidémiologiques, concernant l'utilisation des rétinoïques topiques, ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque malformatif. Concernant l'adapalène, s'il existe, chez l'animal, un effet tératogène démontré par voie orale, il n'a pas été prouvé par voie cutanée. Certains auteurs indiquent toutefois que si l'absorption systémique est limitée elle reste possible puisque sur une centaine d'échantillons, l'adapalène a été mesurable (0,38ng/ml) dans le plasma et a été retrouvé à l'état de trace (0,15-0,25ng/ml) dans 2 autres échantillons.

Les données chez l'animal, sont difficilement extrapolables à l'homme car les caractéristiques de la peau animale et humaine sont différentes. De plus, un certain nombre de variables peuvent intervenir chez l'homme sur l'absorption par voie percutanée (quantité appliquée non standardisée, intégrité de la peau, surface traitée...).

Enfin, un cas de malformation typique associant agénésie des globes oculaires et du chiasma optique, absence de corps calleux après application au-delà du premier trimestre a été rapporté.

Les 2 experts concluent que vu les données analysées et compte tenu de l'appartenance de cette molécule à la classe des rétinoïdes et sachant que tout risque individuel ne peut être écarté, les conséquences sur le fœtus exposé et sur la mère ne peuvent donc être négligées ou sous évaluées. Ainsi, la modification des conditions de prescription et de délivrance de l'adapalène pourrait exposer des femmes ignorant leur grossesse et/ou les risques potentiels encourus en cas d'automédication au cours du premier trimestre. C'est pourquoi, ils ne sont pas favorables à l'exonération de l'adapalène de la liste I des substances vénéneuses.

En réponse à une question qui leur a été posée sur les autres effets indésirables soulevés dans les PSURs, les 2 experts du CRPV précisent que leur évaluation s'est essentiellement focalisée sur les effets de l'adapalène sur la grossesse.

Certains experts du groupe de travail ont exprimé leur crainte d'une augmentation des effets indésirables de l'adapalène en cas de son utilisation en association avec le peroxyde de benzoyle. En effet, l'action décapante de ce dernier sur la peau peut entraîner une augmentation du passage systémique de l'adapalène.

Sur la base de ces discussions, certains experts préconisent même de transformer la précaution d'emploi du RCP sur l'utilisation de l'adapalène pendant la grossesse en contre-indication.

Un expert précise qu'à ce jour, seule l'indication « acné mineure » est acceptée en PMF. Or, l'adapalène est indiqué dans l'acné de sévérité moyenne et particulièrement l'acné rétentionnelle. De même, il précise que la commission de la transparence a émis en 2011 un avis restrictif à l'utilisation de l'adapalène en cas de grossesse pour éviter tout effet tératogène. En conséquence, il conclut que cette substance n'a pas sa place en PMF.

Un autre expert considère qu'un diagnostic différentiel est nécessaire avant le début du traitement, ce que le patient ne peut pas faire. De plus, compte tenu de l'appartenance à la classe des rétinoïdes, du passage systémique accru notamment en cas d'utilisation avec d'autres produits topiques et/ou sur une surface traitée importante de la peau, il estime que le statut PMF ne peut être envisagé.

L'ensemble des experts s'accorde sur le fait que les risques liés à ce produit doivent être nécessairement sécurisés par un médecin.

Question posée	La demande d'exonération de la liste des substances vénéneuses de l'adapalène par voie cutanée, pour une concentration maximale de 0.1g pour 100g et pour une présentation correspondant à une quantité maximale de substance active remise au public de 0.03 g, 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 de l'adapalène par voie cutanée . En effet, les experts considèrent que les risques liés à ce produit doivent être nécessairement sécurisés par un médecin.	
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Dossier 2	
2.2 Nom du dossier	HUMEX ALLERGIE CETIRIZINE 10 mg, 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	
Firme concernée	Laboratoires URGO
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	10h40 – 11h20

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
<ul style="list-style-type: none"> Clinical Overview Projet de modifications du RCP, de la notice et de l'étiquetage

Présentation de la problématique
<p>Le laboratoire URGO a déposé en 2011 une demande de variation de type II pour leur spécialité HUMEX ALLERGIE CETIRIZINE 10 mg, comprimé pelliculé sécable. Il s'agit d'une demande de modification d'exonération à l'inscription sur la liste II des substances vénéneuses pour une dose unitaire par unité de prise de 10 mg et une quantité maximale de substance remise au public de 140 mg (soit 14 jours de traitement). Par conséquent, l'ajout d'une présentation « boîte de 14 comprimés » dans l'AMM est demandé.</p> <p>Le dichlorhydrate de cétirizine, voie orale, bénéficie d'une exonération de la liste des substances vénéneuses depuis l'arrêté du 10 décembre 1998, pour une dose de 10 mg par prise et pour une quantité maximale de substance remise</p>

au public de 70 mg.

Les indications actuelles sont les suivantes : « Traitement des symptômes nasaux et oculaires des **rhinites allergiques saisonnières et perannuelles** et traitement des symptômes de **l'urticaire chronique** idiopathique, chez l'adulte et **l'enfant de 6 ans et plus** ».

HUMEX ALLERGIE CETIRIZINE 10 mg est présent dans la liste des médicaments de médication officinale pour un conditionnement de 6 (12 juin 2013) et 7 comprimés (6 juillet 2008) (code CIP : 34009 274 577 3 9 et 34009 376 883 6 9 respectivement).

Le nouveau **conditionnement** revendiqué pour l'exonération à l'inscription sur la liste II des substances vénéneuses est une boîte de 14 comprimés.

Le principe actif de **HUMEX ALLERGIE CETIRIZINE** est le dichlorhydrate de cétirizine. La cétirizine, métabolite de l'hydroxyzine, est un antihistaminique à usage systémique, et agit comme antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H1 périphériques.

L'indication « Traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles » pour laquelle cette spécialité est autorisée, figure dans 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. En revanche, l'indication « traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique » ne figure pas dans l'annexe I « Liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF ». Pourtant, cette indication est autorisée pour HUMEX ALLERGIE CETIRIZINE 10 mg pour les conditionnements de 6 et 7 comprimés. Plusieurs spécialités présentes sur la Liste des médicaments de médication officinale, pour un conditionnement en 7 comprimés, revendiquent ces indications chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans : ACTIFED ALLERGIE CETIRIZINE 10 mg / ALAIRGIX ALLERGIE CETIRIZINE 10 mg, comprimé à sucer sécable / ALDIREK 10 mg / CETIRIZINE ARROW CONSEIL 10 mg / CETIRIZINE BIOGARAN CONSEIL 10 mg / CETIRIZINE CRISTERS CONSEIL 10 mg / CETIRIZINE MYLAN PHARMA 10 mg / CETIRIZINE NEPENTHES 10 mg / CETIRIZINE RANBAXY MEDICATION OFFICINALE 10 mg / CETIRIZINE RATIOPHARM CONSEIL 10 mg / CETIRIZINE SANDOZ CONSEIL 10 mg / CETIRIZINE TEVA CONSEIL 10 mg / ZYRTECSET 10 mg.

Selon le laboratoire, la quantité maximale de 140 mg de la substance dichlorhydrate de cétirizine peut être remise au public avec une présentation « boîte 14 comprimés » de HUMEX ALLERGIE CETIRIZINE 10 mg. Elle peut répondre aux caractéristiques essentielles des médicaments de PMF disponibles en accès direct en officine comme les présentations de 7 comprimés :

- Le RCP et la notice demeurent inchangés sauf en ce qui concerne l'ajout de la présentation 14 comprimés et l'ajout dans la notice au niveau de la durée de traitement de la mention « Si les symptômes s'aggravent ou persistent après 3 jours, consulter un médecin. »
- La cétirizine, antihistaminique de seconde génération, est reconnue et indiquée comme un traitement symptomatique de première intention dans le traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles et dans le traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. La première indication revendiquée correspond à une indication figurant dans l'Annexe I de l'avis aux fabricants concernant les demandes d'AMM de PMF.
- La rhinite allergique et l'urticaire chronique idiopathique sont deux pathologies connues tant par les professionnels de santé que sont les pharmaciens que par les patients. Tant pour la rhinite allergique que pour l'urticaire chronique idiopathique il n'existe pas dans le contexte d'un diagnostic réalisé aussi bien par le pharmacien que par le patient, de risque de masquer ou de retarder le diagnostic d'autres pathologies plus graves.
- Les études cliniques menées portent sur des durées de traitement de plusieurs semaines (le plus souvent de deux semaines pour les saisonnières, jusqu'à douze semaines pour les perannuelles). Les anti-histaminiques H1 par voie orale comme le dichlorhydrate de cétirizine sont des traitements de première intention des rhinites allergiques. La symptomatologie requiert un traitement d'une durée pouvant aller jusqu'à 14 jours.
- Concernant l'urticaire chronique idiopathique, les données cliniques menées portent sur une durée de traitement de 2 à 12 semaines. Ces urticaires relèvent d'un traitement de première intention directement accessible par les patients. La symptomatologie est variable et possiblement récidivante (quelques minutes, quelques heures et parfois jours) elle requiert un traitement d'une durée pouvant usuellement aller jusqu'à 14 jours.
- Les données cliniques disponibles des spécialités ayant un statut de PMF/OTC mises à disposition des acteurs de santé et des patients (France, Europe, Monde) sont supportives de la présente demande d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine pour HUMEX ALLERGIE CETIRIZINE 10mg boîte de 14 comprimés pelliculés sécables.
- La sécurité de la cétirizine est largement évaluée pour des durées de traitement de 14 jours et correspond

aux attentes en termes de sécurité dans le cadre de la PMF pour la prise en charge des patients dans les indications revendiquées.

Pour appuyer cette demande, le laboratoire présente un retour d'expérience clinique sous forme d'un rapport d'efficacité et de sécurité reprenant les informations sur le produit à partir des essais cliniques et depuis sa commercialisation, notamment concernant la durée du traitement.

En se basant sur ce dernier, le laboratoire conclut qu'un conditionnement de 140 mg permet de disposer de doses de traitement unitaires et journalières garantissant un rapport bénéfice/risque favorable dans le cadre des indications octroyées par l'AMM. De plus, le laboratoire dépose un projet d'annexes pour ajouter les informations relatives à un conditionnement en boîte de 140 mg de principe actif.

Un expert a demandé pourquoi l'arrêté actuel limite l'exonération à une dose totale délivrée équivalente à 7 unités de prise. Y aurait-il une raison réglementaire générale pour la PMF ? Sur ce dernier point il lui a été répondu par la négative. Les raisons de cette limitation à 7 unités de prise pour cette substance active découlent certainement de la volonté à l'époque d'encourager le patient à consulter au cas où les symptômes perduraient au-delà de 7 jours.

Certains experts se demandent pourquoi donc se limiter à 7 jours alors que dans certains cas les symptômes peuvent durer plus longtemps chez des personnes habituées à ces rhinites saisonnières (pouvant être répétitives) et pour un produit relativement sûr.

Un expert précise qu'il n'y a pas de problème de sécurité avec ce produit. Un autre expert confirme que le traitement est souvent bien toléré sans effets anticholinergiques contrairement aux antihistaminiques de 1^{ère} génération.

Un évaluateur interne expose ses craintes de voir les ventes se détourner vers des boîtes de 14 comprimés au détriment des boîtes de 7 comprimés ce qui constituerait un gâchis en terme économique et environnemental.

Un expert répond que la situation ressemble à celle connue avec les anti-H2. En effet, il existe bien sur le marché en PMF des boîtes de 7 comprimés et des boîtes de 14 comprimés sans pour autant avoir une surconsommation ou un gâchis lié à la boîte de 14 comprimés. Par ailleurs, à supposer même le retrait du marché de la boîte de 7 comprimés de cette spécialité (ce qui n'est pas envisagé par le laboratoire à ce stade), l'offre avec cette substance active est tellement importante qu'il y aura toujours la possibilité de se procurer des boîtes de 7 comprimés sous une autre marque.

Question posée	La demande d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses pour le dichlorhydrate de cétirizine, voie orale, pour une dose unitaire par unité de prise de 10 mg et une quantité maximale de substance remise au public de 140 mg soit 14 jours de traitement est-elle acceptable ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		6/6
Nombre d'avis favorables		5
Nombre d'avis défavorables		1
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	La majorité des experts considère que l'élargissement de la dose totale exonérée à 140 mg (soit 14 unités de prise) est justifié et fondé compte tenu d'une part de la durée du traitement allant au-delà de 7 jours dans certains cas et d'autre part par le profil de sécurité favorable de ce produit.	
<i>Avis minoritaires</i>	Un expert exprime son désaccord. Il considère que l'utilisation sur 14 jours évoquée par le laboratoire ne repose pas sur une évaluation précise ou documentée de la durée nécessaire de traitement dans les indications de l'AMM.	
Proposition d'action :	Par	Échéance

Dossier 3

2.3 Nom du dossier	MYCOHYDRALIN 200 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	3400949398669
Firme concernée	BAYER HEALTHCARE
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	11h40 – 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"/>
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
- PSURs (périodes 2008-2011 et 2011-2012 et 2012-2013)
- Projet de modifications de la notice

Présentation de la problématique

Les laboratoires BAYER Healthcare ont sollicité une demande de mise en accès direct pour la spécialité : MYCOHYDRALIN 200 mg, comprimé vaginal dont la Substance Active est le Clotrimazole. MYCOHYDRALIN est un médicament non soumis à prescription médicale.

Le **clotrimazole** est un dérivé imidazolé synthétique ayant un effet antifongique à large spectre. Cette spécialité a obtenu une AMM le 13 juin 1977. Les indications actuelles sont les suivantes :

« Elles sont limitées aux mycoses vaginales à levures sensibles. En cas d'atteinte vulvaire associée, il est recommandé de compléter le traitement vaginal par l'application d'une crème au clotrimazole à 1% sur les lésions.

Ce médicament est réservé à l'adulte. »

MYCOHYDRALIN 200 mg comprimé vaginal est présenté en boîtes de 3 ou de 6 comprimés. Seule la boîte de 3 comprimés est commercialisée.

Dans le cadre de la demande de mise en accès direct :

L'Indication revendiquée dans le RCP n'est pas modifiée.

L'indication telle que présentée dans la notice est la suivante : « *Ce médicament est indiqué dans le traitement des mycoses vaginales à levures sensibles (affections dues à des champignons microscopiques).* »

En cas d'atteinte vulvaire associée, il est recommandé de compléter le traitement vaginal par l'application d'une crème au clotrimazole à 1% sur les lésions.

Ce médicament est réservé à l'adulte. »

La posologie n'est pas modifiée : « *1 comprimé à placer au fond du vagin 3 soirs consécutifs. En cas d'échec de cette première cure, une seconde cure identique peut être prescrite. Si les symptômes persistent au-delà de 7 jours, une consultation médicale est nécessaire. »*

Le conditionnement concerné par la demande libre accès : 1 boîte de 3 comprimés vaginaux avec applicateur (CIP : 3400949398669).

Des conseils d'éducation sanitaire ont été rajoutés au niveau de la notice.

- **Contexte et données :**

Mycohydralin est non soumis à prescription médicale obligatoire. L'indication revendiquée pour la mise en accès direct figure en Annexe I de la liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF : (groupe 7 : Troubles Gynécologiques : « mycoses vulvo-vaginales »).

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.

De même, des **projets d'annexes** modifiées de l'AMM ont été versés.

Un évaluateur interne de l'Agence précise qu'il n'y a pas de problème majeur au niveau des données de sécurité pour ce produit connu depuis 1982. Il ne s'oppose pas à l'accès direct de ce médicament et rajoute que la notice patient devra préciser qu'une consultation médicale est nécessaire si les symptômes persistent après 7 jours de traitement. Par ailleurs, il précise que les conseils d'éducation sanitaire proposés sont corrects mais nécessitent d'être rectifiés légèrement notamment concernant l'obligation d'envisager le traitement du partenaire sexuel afin d'éviter les recontaminations.

Un expert précise que l'indication de ce médicament relève au minimum du conseil pharmaceutique. Il considère que l'accès libre limitera ce conseil augmentant ainsi le risque de passer à côté de certaines maladies vénériennes qui mériteraient d'être diagnostiquées et traitées.

Un autre expert précise que le retard au traitement ne constituera pas dans ces cas une perte de chance d'autant plus que la notice précisera qu'une consultation est nécessaire si les symptômes persistent au-delà de 7 jours. Sur ce point, un évaluateur interne précise que même en cas de consultation, le médecin prescrit dans un premier temps pour une durée d'une semaine sans demander d'emblée une analyse « microbiologique ».

De même, un autre expert estime par son expérience que la part de vente sur ordonnance de ce produit ne dépasse pas les 20%. Il considère ainsi que les patientes concernées connaissent bien les symptômes et savent bien faire l'autodiagnostic.

D'autres experts considèrent que le conseil n'est pas rompu en cas d'accès direct même s'il peut prendre une forme différente. Ils considèrent aussi que l'accès libre (notamment pour ce cas précis), peut même engager le dialogue entre la patiente et le pharmacien. Ils ne voient donc pas de problème pour la mise en accès direct.

Le secrétaire de séance rappelle que la réglementation précise bien que l'accès direct s'opère sous le conseil du pharmacien.

Certains experts précisent que si ce médicament –qui ne pose pas de problème de sécurité / effets indésirables ni de risque lié à un retard de diagnostic- n'est pas accepté en accès libre, aucun médicament ne pourra l'être.

Question posée 1	La demande de libre accès pour la spécialité MYCOHYDRALIN, 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>	<p>A l'unanimité, les experts se prononcent en faveur de l'ajout de la mention « si les symptômes persistent au-delà de 7 jours, une consultation médicale doit être envisagée ».</p> <p>De même, les experts se prononcent à l'unanimité pour préciser que le traitement du partenaire sexuel « doit être envisagé » et non « pourrait être envisagé ». Ainsi, le terme « doit » renforce la portée de ce conseil sans le rendre obligatoire (en effet, le terme « envisagé » laisse un grand champ d'action et ne signifie pas forcément que le traitement « doit être entrepris »).</p> <p>Enfin, les experts proposent de préciser la nature du savon à utiliser à savoir un « savon basique » pour éviter l'utilisation de produit acide ou détergent.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par
	Échéance

Dossier 4

2.4 Nom du dossier	MYCOHYDRALIN, crème
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	3400934194788
Firme concernée	BAYER HEALTHCARE
Nom de l'évaluateur	
Horaire de passage	11h20 – 11h40

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

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input checked="" type="checkbox"/>
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
- PSURs (périodes 2008-2011 et 2011-2012 et 2012-2013)
- 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 crème, dont la Substance Active est le Clotrimazole. Le Mycohydralin est un médicament non soumis à prescription médicale.

Le **clotrimazole** est un dérivé imidazolé synthétique ayant un effet antifongique à large spectre. Cette spécialité a obtenu une AMM le 13 juin 1977. L'indication actuelle est :

« *Candidoses*

Les candidoses cutanées rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à Candida albicans.

Cependant, la mise en évidence d'un Candida sur la peau ne peut constituer en soi une indication.

- *Traitement des intertrigos, en particulier génito-cruraux, anaux et périanaux, vulvites, balanites.*
- *Traitement d'appoint d'une surinfection à Candida d'une dermatose.*

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.

Dermatophyties

- Traitement des dermatophyties de la peau glabre.
- Traitement ou traitement d'appoint des intertrigos génitaux et cruraux, intertrigos des orteils.
- Traitement d'appoint des teignes, folliculites à *Trichophyton rubrum*.

Pityriasis versicolor

Erythrasma »

MYCOHYDRALIN crème est présenté en tubes de 20 g et de 30 g.

Dans le cadre de la demande de mise en accès direct :

- **L'Indication revendiquée est rectifiée et limitée aux** « Atteintes vulvaires en cas de mycose vulvo-vaginale à levures sensibles. »

L'indication figurant dans la notice est modifiée ainsi : « Ce médicament est indiqué dans le traitement des mycoses vaginales à levures sensibles (affections dues à des champignons microscopiques). Ce médicament est réservé à l'adulte. »

- **La posologie :** Appliquer localement le matin et le soir après toilette et séchage des lésions à traiter.
- **La durée de traitement :** 1 semaine.
- **Le conditionnement concerné par la demande libre accès :** 1 tube de 20 g (CIP : 34009 341 947 8 8).
- **Une modification et adaptation des annexes (RCP, Notice) de l'AMM** ont été proposées avec ajout notamment de mises en garde spéciales et de précautions d'emploi ainsi que des conseils d'éducation sanitaire.
- **Contexte et données :**

Mycohydralin est non soumis à prescription médicale obligatoire. L'indication revendiquée pour la mise en accès direct figure en Annexe I de la liste des indications/pathologies/situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF : (groupe 7 : Troubles Gynécologiques : « mycoses vulvo-vaginales »).

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.
- De même, des **projets d'annexes** modifiées de l'AMM ont été versés.

S'agissant de la même problématique que le dossier précédent et vu que les indications de la crème ont été rectifiées et limitées aux « atteintes vulvaires en cas de mycose vulvo-vaginale à levures sensibles », les experts considèrent que l'accès direct peut être envisagé pour la forme crème.

Question posée 1	La demande de libre accès pour la spécialité MYCOHYDRALIN, crème, 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 pour la mise en accès direct. En effet, en cas d'atteinte vulvaire il y a intérêt d'associer au traitement des mycoses vaginales par comprimé vaginal, un traitement à base de crème .

<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>	<p>A l'unanimité, les experts se prononcent en faveur de l'ajout de la mention « si les symptômes persistent au-delà de 7 jours, une consultation médicale doit être envisagée ».</p> <p>De même, les experts se prononcent à l'unanimité pour préciser que le traitement du partenaire sexuel « doit être envisagé » et non « pourrait être envisagé ». Ainsi, le terme « doit » renforce la portée de ce conseil sans le rendre obligatoire (en effet, le terme « envisagé » laisse un grand champ d'action et ne signifie pas forcément que le traitement « doit être entrepris »).</p> <p>Enfin, les experts proposent de préciser la nature du savon à utiliser à savoir un « savon basique » pour éviter l'utilisation de produit acide ou détergent.</p>
--------------------------	---

<i>Avis minoritaires</i>	
Proposition d'action :	Par
	Échéance