

Numero unique de document : GT282014061  
Date document : 10/12/2014  
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

### Programme de séance

|           | Sujets abordés                                              | Action (pour audition, information, adoption ou discussion) |
|-----------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>1.</b> | <b>Introduction</b>                                         |                                                             |
| 1.1       | Ordre du jour                                               | Pour adoption                                               |
| 1.2       | Adoption du CR du GT 28 PMF N°2014-05                       | Pour adoption                                               |
| 1.3       | Calendrier des GT de l'année 2015                           | Pour information                                            |
| <b>2.</b> | <b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>            |                                                             |
| 2.1       | DIFFERINE, gel 0.1%                                         | Pour discussion                                             |
| 2.2       | HUMEX ALLERGIE CETIRIZINE 10 mg, comprimé pelliculé sécable | Pour discussion                                             |
| 2.3       | MYCOHYDRALIN, crème                                         | Pour discussion                                             |
| 2.4       | MYCOHYDRALIN 200 mg, comprimé vaginal                       | Pour discussion                                             |
| <b>3.</b> | <b>Tour de Table</b>                                        |                                                             |

### Dossier 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"/>            |

#### 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 en 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 rétentionnelle.
- **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.

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Question posée 1</b> | 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 ? |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Dossier 2

|                                           |                                                             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Nom du dossier</b>                     | 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"/>                                    |

### Présentation de la problématique

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.

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 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.

**Question posée 1**

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 ?

**Dossier 3**

|  |                                           |                                     |
|--|-------------------------------------------|-------------------------------------|
|  | <b>Nom du dossier</b>                     | MYCOHYDRALIN, crème                 |
|  | Dossier thématique                        | <input type="checkbox"/>            |
|  | Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/> |
|  | Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>            |

**Présentation de la problématique**

Les laboratoires 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.*

*Pendant, 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

|                         |                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Question posée 1</b> | La demande de libre accès pour la spécialité MYCOHYDRALIN, crème est-elle acceptable ?                                                                                            |
| <b>Question posée 2</b> | Si oui, faut-il apporter des améliorations aux libellés proposés pour les annexes de l'AMM (RCP, notice, étiquetage) afin de les rendre compatibles avec la mise en accès libre ? |

## Dossier 4

| Nom du dossier                            | 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"/>              |

### 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

|                         |                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Question posée 1</b> | La demande de libre accès pour la spécialité MYCOHYDRALIN, comprimé vaginal est-elle acceptable ?                                                                                 |
| <b>Question posée 2</b> | 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 ? |