
	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

Lignes métiers	Clinique
Périmètre	Procédure Nationale (PN)
Produits	Médicament

A. INFORMATIONS ADMINISTRATIVES	3
B. EVALUATION INITIALE (1ER TOUR).....	3
1. OBJET DE LA DEMANDE	3
2. CONTENU DU DOSSIER (modules 2 /5).....	3
3. REFERENTIELS UTILISES DANS L'EVALUATION	3
4. EVALUATION.....	5
4.1 EFFICACITE CLINIQUE	5
4.2 SECURITE CLINIQUE	5
4.3 PLAN DE GESTION DES RISQUES	5
4.4 INFORMATIONS PRODUIT	6
4.5 DEMANDE DE MISE EN ACCES DIRECT	7
4.6 LISTES DE QUESTIONS.....	8
4.6.1 Objections majeures.....	9
4.6.2 Autres clarifications	9
5. AVIS D'EXPERT (interne ou externe - le cas échéant)	11
6. CONCLUSION REUNION METIER et/ou GT (si applicable)	11
7. AVIS SUR LA DEMANDE.....	11
8. PASSAGE EN COMMISSION, BOARD DE VALIDATION (si applicable)	11
C. EVALUATION DES REPONSES DU DEMANDEUR (2ND TOUR).....	12
1. NOUVEAUX DOCUMENTS DEMANDEURS EVALUES.....	12
2. NOUVEAUX REFERENTIELS UTILISES DANS L'EVALUATION.....	12
3. EVALUATION.....	12
4. CONCLUSION REUNION METIER et/ou GT (si applicable)	20
5. AVIS SUR LA DEMANDE.....	20
6. PASSAGE EN COMMISSION, BOARD DE VALIDATION (si applicable)	20
D. EVALUATION DES REPONSES DU DEMANDEUR (3EME TOUR – SI APPLICABLE)	21
1. NOUVEAUX DOCUMENTS DEMANDEURS EVALUES.....	21
2. NOUVEAUX REFERENTIELS UTILISES DANS L'EVALUATION.....	21


	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

3. EVALUATION.....21


4. CONCLUSION REUNION METIER et/ou GT (si applicable)22

5. AVIS SUR LA DEMANDE.....22

6. PASSAGE EN COMMISSION, BOARD DE VALIDATION (si applicable)22

 <small>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</small>	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

A. Informations Administratives

N° STD	Sans objet	
Code CIS	6 308 794 0	
Dénomination spécialité	FEBRADOL, suppositoire	
Substance active (DCI)	Argentum metallicum 19DH Belladonna 3DH Chamomilla vulgaris, radix, décocté 2DH Echinacea angustifolia TM Gelsemium sempervirens, décocté 4DH	
Nom du demandeur	LABORATOIRE WELEDA SA	
Date de la lettre de demande	16/06/2021	
Evaluateur		Date rapport : 15/11/2021

B. Evaluation initiale (1er tour)

1. OBJET DE LA DEMANDE

Type d'application (<i>base légale</i>)	médicament homéopathique
Indication(s) revendiquée(s)	Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états fébriles et des troubles attribués à la poussée dentaire (douleur, agitation, fièvre...), chez les nourrissons à partir de 3 mois et les enfants.
Posologie journalière maximale	1 à 2 suppositoires par jour
Durée de traitement	La durée du traitement ne doit pas dépasser 5 jours sans avis médical. L'absence d'amélioration au bout de 3 jours doit amener à consulter un médecin.
Présentation(s) et CPD	Boîte de 10 suppositoires Médicament non soumis à prescription médicale.

2. CONTENU DU DOSSIER (modules 2 /5)


Type d'études	<input type="checkbox"/> Etudes Cliniques	<input checked="" type="checkbox"/> Bibliographie
Nombre d'étude(s) pivot(s)	Sans objet	
Nombre d'étude(s) support(s)	Sans objet	

3. REFERENTIELS UTILISES DANS L'EVALUATION

Type de référentiels	Préciser
<input type="checkbox"/> Mocator : autres spécialités de la gamme	
<input type="checkbox"/> Guidelines EMA	
<input type="checkbox"/> Guidelines ICH	
<input type="checkbox"/> Guidelines FDA	
<input type="checkbox"/> Recommandations sociétés savantes	
<input type="checkbox"/> Recommandations ANSM	
<input type="checkbox"/> Thesaurus IAM	
<input type="checkbox"/> BNPV	

Rapport d'évaluation clinique

<input type="checkbox"/>	Eudravigilance	
<input type="checkbox"/>	Autre (à préciser)	

	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

4. EVALUATION

4.1 EFFICACITE CLINIQUE

Se reporter à l'avis de l'expert externe.


4.2 SECURITE CLINIQUE

Se reporter à l'avis de l'expert externe.

4.3 PLAN DE GESTION DES RISQUES

Partie II : Module SVIII – Résumé des problèmes de sécurité

Résumé des problèmes de sécurité	
Risques identifiés importants	NA
Risques potentiels importants	NA
Informations manquantes	NA

	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

4.4 INFORMATIONS PRODUIT

L'indication thérapeutique doit être modifiée :

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles attribués à la poussée dentaire chez les nourrissons à partir de 3 mois et les enfants.

Motif : il ne s'agit pas d'un traitement de la fièvre ou de la douleur. Le libellé « traitement des états fébriles » paraît donc excessif. Harmonisation avec une autre spécialité similaire : CAMILIA, solution buvable en récipient unidose dont l'indication est : Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles attribués à la dentition chez le nourrisson.

Le médicament revendique une utilisation dans les troubles attribués à la poussée dentaire chez les nourrissons à partir de 3 mois et les enfants. Ces troubles peuvent notamment inclure de la fièvre. En cas de fièvre chez l'enfant, il n'est pas recommandé une durée de traitement de plus de 3 jours sans consultation médicale. D'après la page du site internet de l'assurance maladie : « Votre enfant a de la fièvre : que faire et quand consulter ? »

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fevre-enfant/bons-reflexes-cas-faut-consulter>

Il est recommandé de consulter dans la journée notamment si la fièvre persiste plus de deux jours chez un enfant de moins de deux ans et plus de trois jours chez un enfant de plus de deux ans. Si la fièvre concerne un nourrisson de moins de 3 mois, il est recommandé de consulter en urgence. En conséquence, les informations concernant la durée de traitement doivent être modifiées comme mentionné ci-dessous :

Rubrique 4.2 du RCP et rubrique 3 de la notice :

« La durée du traitement ne doit pas dépasser ~~5~~ **3** jours sans avis médical. **Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, s'assurer auprès d'un professionnel de santé qu'ils relèvent d'une poussée dentaire.**

~~L'absence d'amélioration au bout de 3 jours doit amener à consulter un médecin.~~ **Il est recommandé de consulter un médecin si la fièvre persiste plus de 2 jours chez un enfant de plus de 3 mois et de moins de 2 ans et plus de 3 jours chez un enfant de plus de 2 ans. »**

Rubrique 4.4 du RCP : je vous demande d'ajouter la mention suivante :


« Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée du traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie forte. En conséquence, la durée de traitement par voie rectale doit être la plus courte possible. »

Par ailleurs, je vous demande d'ajouter en Rubrique 2 de la Notice :

« Ce médicament est destiné à apporter un soulagement en cas de fièvre ou de douleur et n'est pas destiné à faire baisser de façon significative la température du corps, ni à traiter l'affection éventuelle à l'origine de la fièvre. Si la fièvre persiste plus de 2 ou 3 jours selon l'âge de votre enfant (voir la rubrique 3 « Comment utiliser FEBRADOL, suppositoire), en cas d'efficacité insuffisante ou de survenue de tout autre signe, consultez un médecin. »

« En raison du risque d'irritation rectale, l'administration de suppositoire doit être la plus courte possible (voir la rubrique 3 « Comment utiliser FEBRADOL, suppositoire). »

A titre de remarque : la dénomination proposée FEBRADOL peut être trompeuse faisant penser à fièvre et douleur. Ceci n'entre pas dans le périmètre d'action de la DMM. Toutefois nous attirons votre attention sur ce point et pensons qu'elle devrait être modifiée.

 <small>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</small>	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

4.5 DEMANDE DE MISE EN ACCES DIRECT

D'après le document « LISTE DES INDICATIONS/PATHOLOGIES/SITUATIONS CLINIQUES RECONNUES COMME ADAPTEES A UN USAGE EN PMF »

les indications ou les situations cliniques reconnues comme adaptées à un usage en PMF, pour lesquelles la dispensation devant le comptoir des officines des médicaments disposant d'une AMM dans ces indications serait envisageable, sous réserve que, pour chaque spécialité, les critères d'éligibilité définis au préalable soient remplis comprennent :

- Douleurs liées à la poussée dentaire
- Traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles
- Médicament indiqué en cas de douleur et/ou fièvre telles que maux de tête, états grippaux, douleurs dentaires, courbatures, règles douloureuses

Ce qui correspond à l'indication revendiqué pour cette spécialité.

La durée de traitement hors avis médical a une limite maximale définie de 3 jours.

D'après la « Liste des médicaments homéopathiques de médication officinale (02/08/2021) » disponible sur le site internet de l'ANSM

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/medicaments-en-acces-direct>

il existe au moins une spécialité en accès direct dans une indication similaire :


DENTINEA, solution buvable en récipient unidose	15 récipients unidoses	3400930191477
	30 récipients unidoses	3400930191484

« Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles (douleurs, rougeurs, hypersalivation...) liés à la poussée dentaire chez les nourrissons de plus de 2 mois et les enfants. »


« Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, s'assurer auprès d'un professionnel de santé qu'ils relèvent d'une poussée dentaire. »

Conclusion

Pas d'objection à la mise en accès direct d'après les éléments mentionnés ci-dessus (indication compatible avec la PMF et pour laquelle les indications pour lesquelles la dispensation devant le comptoir des officines serait envisageable, spécialité en accès direct existante dans une indication et population similaire).

	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

4.6 LISTES DE QUESTIONS

 <small>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</small>	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

4.6.1 Objections majeures

Sans objet

4.6.2 Autres clarifications

Information produit :

Rubrique 4.1 du RCP et rubrique correspondante de la notice :

Je vous demande de modifier l'indication thérapeutique de la manière suivante :

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles attribués à la poussée dentaire chez les nourrissons à partir de 3 mois et les enfants.

Le médicament revendique une utilisation dans les troubles attribués à la poussée dentaire chez les nourrissons à partir de 3 mois et les enfants. Ces troubles peuvent notamment inclure de la fièvre. En cas de fièvre chez l'enfant, il n'est pas recommandé une durée de traitement de plus de 3 jours sans consultation médicale. D'après la page du site internet de l'assurance maladie : « Votre enfant a de la fièvre : que faire et quand consulter ? »

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fievre-enfant/bons-reflexes-cas-faut-consulter>

Il est recommandé de consulter dans la journée notamment si la fièvre persiste plus de deux jours chez un enfant de moins de deux ans et plus de trois jours chez un enfant de plus de deux ans. Si la fièvre concerne un nourrisson de moins de 3 mois, il est recommandé de consulter en urgence. En conséquence, les informations concernant la durée de traitement doivent être modifiées comme mentionné ci-dessous :

Rubrique 4.2 du RCP et rubrique 3 de la notice :

« La durée du traitement ne doit pas dépasser ~~5~~ **3** jours sans avis médical.

~~L'absence d'amélioration au bout de 3 jours doit amener à consulter un médecin.~~ **Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, s'assurer auprès d'un professionnel de santé qu'ils relèvent d'une poussée dentaire.**

Il est recommandé de consulter un médecin si la fièvre persiste plus de 2 jours chez un enfant de plus de 3 mois et de moins de 2 ans et plus de 3 jours chez un enfant de plus de 2 ans. »

De plus, je vous demande d'ajouter la mention suivante dans la rubrique 4.4 du RCP :

« Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée du traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie forte. En conséquence, la durée de traitement par voie rectale doit être la plus courte possible. »

Par ailleurs, je vous demande d'ajouter en rubrique 2 de la Notice :

« Ce médicament est destiné à apporter un soulagement en cas de fièvre ou de douleur et n'est pas destiné à faire baisser de façon significative la température du corps, ni à traiter l'affection éventuelle à l'origine de la fièvre. Si la fièvre persiste plus de 2 ou 3 jours selon l'âge de votre enfant (voir la rubrique 3 « Comment utiliser FEBRADOL, suppositoire), en cas d'efficacité insuffisante ou de survenue de tout autre signe, consultez un médecin. »

« En raison du risque d'irritation rectale, l'administration de suppositoire doit être la plus courte possible (voir la rubrique 3 « Comment utiliser FEBRADOL, suppositoire). »

5. AVIS D'EXPERT (interne ou externe - le cas échéant)

Synthèse de l'avis d'expert sollicité

Date :

Nom expert :

Fonction :

6. CONCLUSION REUNION METIER et/ou GT (si applicable)

Synthèse de l'avis

Date :


7. AVIS SUR LA DEMANDE

- est acceptable
- n'est pas acceptable puisque des objections majeures de santé publique ont été soulevées ou **une réponse satisfaisante aux questions suivantes devra être versée (voir Liste des questions)**

8. PASSAGE EN COMMISSION, BOARD DE VALIDATION (si applicable)

Oui, date : *date* Non

Avis :

 <small>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</small>	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

C. Evaluation des réponses du demandeur (2nd tour)

1. NOUVEAUX DOCUMENTS DEMANDEURS EVALUES

Type de documents	Préciser (ou non applicable)
<input checked="" type="checkbox"/> Argumentaire	
<input type="checkbox"/> Modules mis à jour	
<input type="checkbox"/> Etudes	
<input checked="" type="checkbox"/> Bibliographie	
<input checked="" type="checkbox"/> Annexes (RCP/Notice/Etiquetage/Annexe II)	

2. NOUVEAUX REFERENTIELS UTILISES DANS L'EVALUATION

Type de référentiels	Préciser
<input type="checkbox"/> Mocator : autres spécialités de la gamme	
<input type="checkbox"/> Guidelines EMA	
<input type="checkbox"/> Guidelines ICH	
<input type="checkbox"/> Guidelines FDA	
<input type="checkbox"/> Recommandations sociétés savantes	
<input type="checkbox"/> Recommandations ANSM	
<input type="checkbox"/> Thesaurus IAM	
<input type="checkbox"/> BNPV	
<input type="checkbox"/> Eudravigilance	
<input type="checkbox"/> Autre (à préciser)	

3. EVALUATION

Question

Rubrique 4.1 du RCP et rubrique correspondante de la notice :

Je vous demande de modifier l'indication thérapeutique de la manière suivante :

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles attribués à la poussée dentaire chez les nourrissons à partir de 3 mois et les enfants.


Réponse

L'indication proposée à la modification ne mentionne plus la composante « états fébriles » ni les symptômes des troubles attribués à la poussée dentaire.

A cela nous rappelons les données suivantes :

Résumé des données initiales

L'indication thérapeutique initialement proposée sur la base de la monographie de la Commission C "Chamomilla comp." et des données cliniques de la tradition homéopathique est la suivante : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états fébriles et des troubles attribués à la poussée dentaire (douleur, agitation, fièvre...), chez les nourrissons à partir de 3 mois et les enfants ».

 <small>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</small>	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

Les deux composantes de l'indication thérapeutique que sont les états fébriles et les troubles de la poussée dentaire (douleur, agitation, fièvre...) sont couvertes par l'usage homéopathique traditionnels des substances actives de la formule.

En effet :

Les préparations homéopathiques à base des souches *Argentum metallicum*, *Belladonna* et *Gelsemium sempervirens* sont des médicaments de la fièvre.

La préparation homéopathique à base de la souche *Echinacea angustifolia* est un anti-infectieux.

La préparation homéopathique à base de la souche *Chamomilla vulgaris radix* est spécifique de l'agitation et des manifestations spasmodiques notamment « dentaires ».

Cette formule est enregistrée par le groupe Weleda dans de nombreux pays sous la dénomination « Fieber- und Zahnungszäpfchen »¹ à destination des jeunes enfants dans les états fébriles et les troubles de la poussée dentaire.

Le symptôme fièvre lors des troubles dentaires

Comme indiqué dans le résumé des données cliniques (module 25-clin-over) ou dans le Plan de Gestion des Risques (module 182-riskmgt-system) :

La fièvre est un symptôme extrêmement fréquent dans la petite enfance. Elle se définit comme une augmentation de la température corporelle centrale au-dessus des valeurs dites « normales », soit supérieure ou égale à 38°C. La fièvre accompagne un grand nombre de maladies infectieuses le plus souvent bénignes et particulièrement banales de l'enfant, mais des poussées dentaires, des pics de croissance, une vaccination ou même une constipation peuvent aussi la provoquer.^{2 3}

Ainsi, comme indiqué sur le site de l'Assurance maladie à destination des assurés, parmi les symptômes de la poussée dentaire, se retrouve une fièvre ne dépassant pas 38°C (sans dégradation de l'état général).⁴

Dans une étude observationnelle menée sur les épisodes de poussée dentaire concernant 792 enfants (âge moyen : 24,2 ± 7,9 mois), le symptôme « fièvre » est cité pour 64,1 % des enfants.⁵

Dans une méta analyse évaluant l'association de l'éruption des dents primaires aux symptômes et signes locaux et systémiques chez les enfants âgés de 0 à 36 mois, une élévation discrète de la température corporelle est citée, sans qu'elle soit caractérisée comme de la fièvre par les auteurs.⁶

Cette légère augmentation de la température, toujours inférieure ou égale à 38,5°C, est de courte durée (1 à 2 jours). Le mécanisme est inconnu, une théorie faisant intervenir des boucles réflexes est souvent évoquée.⁷

En conclusion, la fièvre est un symptôme attribué aux troubles de la poussée dentaire chez les enfants. L'intérêt médical de la composition en substances actives dans le soulagement de la fièvre été démontré. Nous proposons de maintenir cette symptomatologie associée à la poussée dentaire dans l'indication thérapeutique afin de préciser cette-dernière. Les mises en garde spéciales et précautions d'emploi introduites par le laboratoire ou à la demande de l'ANSM figurent dans la rubrique 4.4 du RCP et la rubrique correspondante de la notice.

Les autres symptômes des troubles dentaires

Les autres symptômes des troubles dentaires sont : douleur, salivation abondante, sommeil perturbé. Les douleurs peuvent engendrer de l'irritabilité ou de l'agitation, une perte d'appétit ou un sommeil perturbé (difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, pleurs...).⁸

Conclusion : reformulation de l'indication

Compte tenu de la composition en substances actives et de l'usage traditionnel de la spécialité, nous simplifions l'indication thérapeutique comme demandé et la reformulons en maintenant néanmoins les symptômes attribués à la poussée dentaire comme cela a été autorisés pour d'autres médicaments dans cette indication⁹ :

L'indication thérapeutique proposée est donc la suivante : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles attribués à la poussée dentaire (douleur, fièvre, agitation...) chez les nourrissons à partir de 3 mois et les enfants ».

Les annexes de l'AMM sont modifiées en ce sens et mises à jour en section 1.3.1 du module 1.


Références bibliographiques :

1 En français : « suppositoires fièvre et dentition »

2 CNRS. Principales pathologies infantiles : fiche d'aide à la dispensation pour l'officine (Thèse pour l'obtention du DE de Docteur en Pharmacie). [Internet]. [Cité le 29 décembre 2021]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01109848/document>

3 Voir les mises en garde spéciales et précautions d'emploi insérées dans le RCP et dans les rubriques correspondantes de la notice.

4 Ameli. Les symptômes de la poussée dentaire. [Internet]. [Cité le 29 décembre 2021]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/haut-rhin/assure/sante/themes/poussee-dentaire/symptomes-poussee-dentaire>

 <small>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</small>	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

5 Ayse E Yilmaz and al. Teething and affecting factors: experiences from Turkey. *Minerva Pediatr* 2016 Dec;68(6):427-434. Epub 2015 Nov 19. [Internet]. [Cité le 29 décembre 2021]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26583452/>

6 Massignan C, Cardoso M, Porporatti AL, et al. Signs and Symptoms of Primary Tooth Eruption: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153501, voir [*fr-responses-annex-1(Massignan_2016)*]

7 Les anomalies de l'éruption dentaire. [Internet]. [Cité le 29 décembre 2021]. Disponible sur : <https://www.pediatre-online.fr/dents/les-anomalies-de-leruption-dentaire/>

8 Ameli. Les symptômes de la poussée dentaire. [Internet]. [Cité le 29 décembre 2021]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/haut-rhin/assure/sante/themes/poussee-dentaire/symptomes-poussee-dentaire>

9 Par exemple :

- DENTINEA, solution buvable en récipient unidose : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles (douleurs, rougeurs, hypersalivation...) liés à la poussée dentaire chez les nourrissons de plus de 2 mois et les enfants ».

- CHAMOMILLA VULGARIS 9 CH BOIRON, suppositoire : « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles attribués à la dentition chez le nourrisson (douleurs de la dentition, irritabilité, joues rouges...) ».

[Internet]. [Cité le 29 décembre 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/repertoire-des-medicaments>


Proposition Annexes AMM :

4.1. Indications thérapeutiques

Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles attribués à la poussée dentaire (douleur, fièvre, agitation...) chez les nourrissons à partir de 3 mois et les enfants.

Note d'évaluation :

La réponse et la proposition de reformulation de l'indication sont acceptables. Point résolu.

	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

Question

Le médicament revendique une utilisation dans les troubles attribués à la poussée dentaire chez les nourrissons à partir de 3 mois et les enfants. Ces troubles peuvent notamment inclure de la fièvre. En cas de fièvre chez l'enfant, il n'est pas recommandé une durée de traitement de plus de 3 jours sans consultation médicale. D'après la page du site internet de l'assurance maladie : « Votre enfant a de la fièvre : que faire et quand consulter ? »

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fievre-enfant/bons-reflexes-cas-faut-consulter>

Il est recommandé de consulter dans la journée notamment si la fièvre persiste plus de deux jours chez un enfant de moins de deux ans et plus de trois jours chez un enfant de plus de deux ans. Si la fièvre concerne un nourrisson de moins de 3 mois, il est recommandé de consulter en urgence. En conséquence, les informations concernant la durée de traitement doivent être modifiées comme mentionné ci-dessous :

Rubrique 4.2 du RCP et rubrique 3 de la notice :

« La durée du traitement ne doit pas dépasser **5 3** jours sans avis médical.

~~L'absence d'amélioration au bout de 3 jours doit amener à consulter un médecin.~~ **Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, s'assurer auprès d'un professionnel de santé qu'ils relèvent d'une poussée dentaire.**

Il est recommandé de consulter un médecin si la fièvre persiste plus de 2 jours chez un enfant de plus de 3 mois et de moins de 2 ans et plus de 3 jours chez un enfant de plus de 2 ans. »

Réponse

Concernant la mention « La durée du traitement ne doit pas dépasser 3 jours sans avis médical. » :

Cette mention est corrigée en rubrique 4.2 du RCP (avec création d'une sous-section « Durée de traitement ») ainsi que dans la rubrique 3 de la notice, comme demandé.

Concernant la recommandation : « Il est recommandé de consulter un médecin si la fièvre persiste plus de 2 jours chez un enfant de plus de 3 mois et de moins de 2 ans et plus de 3 jours chez un enfant de plus de 2 ans. »

Conformément aux guidelines en vigueur, nous suggérons d'inclure cette mise en garde dans la rubrique 4.4. du RCP et dans la rubrique 3 de la Notice.


Ces mentions sont précédées par l'ajout du libellé « Une poussée dentaire isolée cause rarement une température supérieure à 38°C. », conformément à la description des symptômes de la poussée dentaire figurant sur le site internet de l'assurance maladie à destination des assurés.¹⁰

Les annexes de l'AMM sont modifiées en ce sens et mises à jour en section 1.3.1 du module 1.

Référence bibliographique :

10 Ameli. Les symptômes de la poussée dentaire. [Internet]. [Cité le 29 décembre 2021]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/haut-rhin/assure/sante/themes/poussee-dentaire/symptomes-poussee-dentaire>

Proposition Annexe AMM

 <small>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</small>	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

DOMILA, suppositoire est indiqué chez les nourrissons à partir de 3 mois et les enfants.

1 à 2 suppositoires par jour.

Mode d'administration

Voie rectale.

Durée de traitement

La durée du traitement ne doit pas dépasser 3 jours sans avis médical.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Une poussée dentaire isolée cause rarement une température supérieure à 38°C. En cas de fièvre, il est recommandé de consulter un médecin :
 - si la fièvre persiste plus de 2 jours chez un enfant de plus de 3 mois et de moins de 2 ans,
 - si la fièvre persiste plus de 3 jours chez un enfant de plus de 2 ans.

Note d'évaluation :

La réponse et la proposition de reformulation de l'indication sont acceptables. Point résolu.

Question

De plus, je vous demande d'ajouter la mention suivante dans la rubrique 4.4 du RCP :

« Avec les suppositoires, il y a un risque de toxicité locale, d'autant plus fréquent et intense que la durée du traitement est prolongée, le rythme d'administration est élevé et la posologie forte. En conséquence, la durée de traitement par voie rectale doit être la plus courte possible. »

Réponse


Le risque de toxicité locale consécutif à l'administration de FEBRADOL, suppositoire chez l'enfant est discuté ci-après.

Les données de la littérature montrent que le risque de toxicité locale avec les suppositoires est principalement lié à **une utilisation prolongée**, souvent abusive, et principalement liée à certaines substances actives connues ou à un mélange de substances actives.

Ainsi dans un article du docteur Vincent de Parades de la Société Nationale française Colo-Proctologie sur les effets secondaires anorectaux des topiques, des suppositoires et des lavements, il est dit que « les effets secondaires des suppositoires sont, de façon caractéristique, liés à un traitement prolongé, pouvant dépasser plusieurs années, et souvent dissimulés par le patient. Le terrain habituel est celui d'une femme de la cinquantaine, neurodystonique ou dépressive. Une pharmacodépendance vis-à-vis de certains constituants des suppositoires explique leur utilisation excessive et la difficulté de cesser leur administration ». Ainsi ces effets indésirables sont le plus souvent liés à une utilisation abusive et prolongée par des patients au psychisme particulier.

Les principaux médicaments cités et les principales molécules mises en cause sont :

Di-Antalvic® (**dextropropoxyphène et paracétamol**) : le dextropropoxyphène serait responsable des lésions par un effet irritatif local et de la pharmacodépendance par son analogie structurale à la méthadone.

 <small>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</small>	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

Véganine® (**acide salicylique**, phosphate de codéine et paracétamol) et Perdolan® (acide salicylique, phosphate de codéine, carbromal, bromisoval et paracétamol) : La toxicité de l'acide acétylsalicylique passerait par un blocage enzymatique de la cyclo-oxygénase et de la lipooxygénase entraînant une destruction de la barrière muqueuse ano-rectale par déplétion en prostaglandines. L'action morphinomimétique de la codéine, du carbromal et du bromisoval expliquerait la pharmacodépendance.

L'ergotamine : les lésions sont ischémiques par effet vasoconstricteur local. Le phénomène de rebond des migraines après arrêt de l'ergotamine expliquerait son usage abusif.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : le mécanisme de survenue des lésions serait une inhibition de la production des prostaglandines comme pour l'acide acétylsalicylique. L'effet serait dose-dépendant et la gravité des lésions corrélée à la durée du traitement.

Autres molécules ; des lésions anorectales anecdotiques, d'imputabilité discutable ou peu documentée, ont été signalées pour le Propofan® (dextropropoxyphène, paracétamol et acétylsalicylate de calcium urée), le Salofalk® (acide 5-aminosalicylique), le chloramphénicol, le bisacodyl, la glafénine, la phénacétine, l'aminophylline, l'amidopyrine, la glycérine, les sels biliaires et les suppositoires antigrippaux à base de camphre, d'essence de myrthe, d'essence d'eucalyptus, de thiophène carboxylate de sodium ou d'essences basalmiques.

Concernant les excipients il est dit que : « Les excipients ont également été impliqués dans la survenue de ces effets secondaires, notamment les glycérides semisynthétiques, dont le Witepsol H15 et W35 et le Witepsol H12 du Di-Antalvic® et le beurre de cacao surchauffé ou rance ».

Un effet iatrogénique d'origine mécanique, lié à une utilisation répétée de suppositoires et qualifié de « traumatisme », pourrait jouer un rôle dans la survenue de certaines lésions.

Le traitement de ces effets secondaires repose sur l'arrêt de l'administration des suppositoires, permettant la cicatrisation sans séquelles dans la plupart des cas. 11.

Or FEBRADOL, suppositoire :

- est utilisé sur une durée très courte (3 jours sans avis médical) avec une posologie de 1 à 2 suppositoires par jour.

- est constitué de substances actives homéopathiques, obtenues à partir de matières premières diluées, voire très diluées, pour lesquelles une évaluation de la sécurité d'emploi est réalisée selon le Guideline « Points to consider on nonclinical safety of homeopathic medicinal products of botanical, mineral and chemical origin (HMPWG-2007) ».

- est composé à 95 % d'un excipient communément utilisé dans la fabrication des suppositoires enfants et des suppositoires homéopathiques, voir la section 3.2.P.2 Pharmaceutical Development.

- a été évalué comme non irritant dans un test d'irritation cutanée in vitro sur un modèle de peau humaine, voir le module 24-nonclin-over. Ce test convient à évaluer le risque de toxicité locale dans le cadre d'un traitement de courte durée. Un autre suppositoire des Laboratoires Weleda constitué de la même manière d'un mélange de substances actives homéopathiques et d'un excipient équivalent (glycérides semisynthétiques) à 87,5 %, a également été évalué comme non irritant dans ce même test d'irritation cutanée.12

- ne contient pas d'éthanol dans le produit fini tel que démontré dans la réponse à la question de Qualité pharmaceutique « 3.2.P.5.1 ». Le risque d'irritation local associé à la présence d'éthanol comme excipient à effet notoire au regard de la population pédiatrique n'est donc pas à prendre en considération.

- est à visée pédiatrique limitant le mésusage.


- ne peut entraîner de pharmacodépendance.

De plus une contre-indication en cas d'antécédents récents de lésions ano-rectales figure déjà dans le RCP et la Notice. Cette contre-indication est en lien direct avec la voie d'administration et la forme galénique suppositoire et évite un traumatisme lié à son utilisation.

Références bibliographiques :

11 V. de Parades. Effets secondaires anorectaux des topiques, des suppositoires, des lavements... Act. Méd. Int. - Gastroentérologie (12), n° 03, mars 1998. [Internet]. [Cité le 29 décembre 2021]. Disponible sur . <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/9399.pdf>, voir [fr-responses-annex-2(Parades_1998)]

12 Dossier d'AMM TUXILA, suppositoire, dépôt ANSM le 21/11/2021

	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

Par conséquent, au regard de ces éléments de sécurité et des données de la littérature, il apparaît disproportionné et non justifié de faire figurer une mention indiquant un risque de toxicité locale avec la forme galénique suppositoire en général sans considérer les caractéristiques propres du médicament (durée d'utilisation courte, substances actives homéopathiques, évalué comme étant non-irritant, ne contenant pas d'éthanol et aucune pharmacodépendance). Nous proposons donc de ne pas mentionner ce risque hypothétique et non documenté dans les annexes de l'AMM et de ne pas ajouter de mise en garde ou précaution d'emploi supplémentaire.

Note d'évaluation :
L'argumentaire est estimé acceptable. Point résolu.

Par ailleurs, je vous demande d'ajouter en rubrique 2 de la Notice :

« Ce médicament est destiné à apporter un soulagement en cas de fièvre ou de douleur et n'est pas destiné à faire baisser de façon significative la température du corps, ni à traiter l'affection éventuelle à l'origine de la fièvre. Si la fièvre persiste plus de 2 ou 3 jours selon l'âge de votre enfant (voir la rubrique 3 « Comment utiliser FEBRADOL, suppositoire), en cas d'efficacité insuffisante ou de survenue de tout autre signe, consultez un médecin. »

« En raison du risque d'irritation rectale, l'administration de suppositoire doit être la plus courte possible (voir la rubrique 3 « Comment utiliser FEBRADOL, suppositoire). »

Réponse

a) Concernant la rubrique 2 de la Notice et la mention « Ce médicament est destiné à apporter un soulagement en cas de fièvre ou de douleur et n'est pas destiné à faire baisser de façon significative la température du corps, ni à traiter l'affection éventuelle à l'origine de la fièvre. Si la fièvre persiste plus de 2 ou 3 jours selon l'âge de votre enfant (voir la rubrique 3 « Comment utiliser FEBRADOL, suppositoire), en cas d'efficacité insuffisante ou de survenue de tout autre signe, consultez un médecin. » :


La rubrique 2 de la Notice est modifiée comme demandé en remplaçant les termes « en cas d'efficacité insuffisante » par la formulation positive suivante « en l'absence d'amélioration ».

Les annexes de l'AMM sont modifiées en ce sens et mises à jour en section 1.3.1 du module 1.

b) Concernant la rubrique 2 de la Notice et la mention « En raison du risque d'irritation rectale, l'administration de suppositoire doit être la plus courte possible (voir la rubrique 3 « Comment utiliser FEBRADOL, suppositoire) » :

Voir la réponse à la question pages précédentes, cette mention ne sera pas ajoutée à la notice

Proposition Annexes

	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER DOMILA, suppositoire ?

N'utilisez jamais DOMILA, suppositoire :


- Si votre enfant est allergique aux substances actives ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- Chez l'enfant de moins de 3 mois.
- Si votre enfant a des antécédents récents de lésions de l'anus ou du rectum, en raison de la voie d'administration.

Avertissements et précautions

- Une poussée dentaire isolée cause rarement une température supérieure à 38°C. En cas de fièvre (température supérieure à 38°C), il est recommandé de consulter un médecin :
 - si la fièvre persiste plus de 2 jours chez un enfant de plus de 3 mois et de moins de 2 ans,
 - si la fièvre persiste plus de 3 jours chez un enfant de plus de 2 ans.
- Ce médicament est destiné à apporter un soulagement en cas de fièvre ou de douleur et n'est pas destiné à faire baisser de façon significative la température du corps, ni à traiter l'affection éventuelle à l'origine de la fièvre. Si la fièvre persiste plus de 2 ou 3 jours selon l'âge de votre enfant (voir la rubrique 3 « COMMENT UTILISER DOMILA, suppositoire ? »), en l'absence d'amélioration ou de survenue de tout autre signe, consultez un médecin.

Note d'évaluation :

La réponse et la proposition du demandeur sont acceptables. Point résolu.

 <small>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</small>	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

4. CONCLUSION REUNION METIER et/ou GT (si applicable)

Synthèse de l'avis

Date :


5. AVIS SUR LA DEMANDE

- est acceptable
- est acceptable avec des modifications mineures par l'ANSM des propositions d'annexes de l'AMM
- n'est pas acceptable puisque des objections majeures de santé publique ne sont toujours pas résolues ou une réponse satisfaisante aux questions soulevées n'est toujours pas donnée

6. PASSAGE EN COMMISSION, BOARD DE VALIDATION (si applicable)

- Oui, date : *date* Non

Avis :

 <small>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</small>	Domaine	AMM NOUVELLES DEMANDES
	Nature du document	Rapport d'évaluation
Rapport d'évaluation clinique		

D. Evaluation des réponses du demandeur (3ème tour – si applicable)

1. NOUVEAUX DOCUMENTS DEMANDEURS EVALUES

Type de documents	Préciser (ou non applicable)
<input type="checkbox"/> Argumentaire	
<input type="checkbox"/> Modules mis à jour	
<input type="checkbox"/> Etudes	
<input type="checkbox"/> Bibliographie	
<input type="checkbox"/> Annexes (RCP/Notice/Etiquetage/Annexe II)	

2. NOUVEAUX REFERENTIELS UTILISES DANS L'EVALUATION

Type de référentiels	Préciser
<input type="checkbox"/> Mocator : autres spécialités de la gamme	
<input type="checkbox"/> Guidelines EMA	
<input type="checkbox"/> Guidelines ICH	
<input type="checkbox"/> Guidelines FDA	
<input type="checkbox"/> Recommandations sociétés savantes	
<input type="checkbox"/> Recommandations ANSM	
<input type="checkbox"/> Thesaurus IAM	
<input type="checkbox"/> BNPV	
<input type="checkbox"/> Eudravigilance	
<input type="checkbox"/> Autre (à préciser)	

3. EVALUATION

4. CONCLUSION REUNION METIER et/ou GT (si applicable)

Synthèse de l'avis

Date :

5. AVIS SUR LA DEMANDE

- est acceptable
- est acceptable avec des modifications mineures par l'ANSM des propositions d'annexes de l'AMM
- n'est pas acceptable

Motifs de refus :

6. PASSAGE EN COMMISSION, BOARD DE VALIDATION (si applicable)

- Oui, date : *date* Non

Avis :