



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 octobre 2016

paracétamol, opium, caféine

LAMALINE, gélule

B/16 (CIP : 34009 351 549 5 8)

LAMALINE, suppositoire

B/10 (CIP : 34009 351 730 1 0)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	N02BE51 (association fixe antalgique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 20 septembre 1999 Rectificatifs le 27/05/2015 et le 19/06/2015 concernant des ajouts de contre-indications, précautions d'emploi et effets indésirables.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	N N02 N02B N02BE N02BE51	Système nerveux Antalgiques Autres antalgiques et antipyrétiques Anilides Paracétamol en association sauf aux psycholeptiques

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23/05/2012, la Commission a considéré que le SMR de LAMALINE était important dans l'indication de l'AMM. Le laboratoire sollicite le renouvellement de l'inscription dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} août 2009 au 31 décembre 2015).

► Par ailleurs, en février 2014, le PRAC a émis des recommandations pour les médicaments à base de paracétamol (paracétamol seul ou en association) compte tenu de données de tolérance cutanée. En conséquence, des modifications ont été apportées au RCP afin d'intégrer cette information dans la rubrique effets indésirables: « très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportées ».

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques : 4.3 « Contre-indications », 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » pour les spécialités LAMALINE. Ces modifications sont détaillées dans les tableaux comparatifs des RCP en annexes.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile printemps 2016), LAMALINE a fait l'objet d'environ 2,9 millions de prescriptions (94% prescriptions de LAMALINE, gélule).

04.4 Stratégie thérapeutique

Le choix d'un antalgique dépend de l'intensité de la douleur, de l'origine de la douleur et son caractère aigu ou chronique.

Les spécialités LAMALINE ne doivent être utilisées qu'après une évaluation soigneuse du rapport efficacité/effets indésirables, suivant l'étiologie de la douleur et le profil du patient.

Les spécialités LAMALINE restent une option thérapeutique dans le cadre de la prise en charge de la douleur d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 23/05/2012, la place de LAMALINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23/05/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Toute douleur impose à la fois la recherche et le traitement de sa cause. Les douleurs d'intensité modérée à intense peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Les spécialités LAMALINE, gélule et suppositoire entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités LAMALINE, gélule et suppositoire reste important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention selon l'origine et l'intensité de la douleur.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités LAMALINE reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65%**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE 1 : TABLEAU COMPARATIF LAMALINE, gélule – RCP

Ancien RCP au 8 juin 2010	RCP actuel
<p data-bbox="143 212 450 236">4.3. Contre-indications</p> <ul data-bbox="143 260 779 343" style="list-style-type: none">• Enfant de moins de 15 ans.• Hypersensibilité à l'un des composants de la spécialité.• Insuffisance hépatocellulaire. <p data-bbox="143 403 1108 486">• Grossesse, allaitement. Association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine).</p>	<p data-bbox="1133 212 1440 236">4.3. Contre-indications</p> <ul data-bbox="1133 260 2101 512" style="list-style-type: none">• Enfant de moins de 15 ans.• Hypersensibilité au paracétamol, à la poudre d'opium ou à l'un des excipients.• Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec ou sans encéphalopathie) (voir rubrique 4.4).• Asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence de poudre d'opium).• Grossesse, allaitement.• Association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) et aux morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) (voir rubrique 4.5).

ANNEXE 1 : TABLEAU COMPARATIF LAMALINE, gélule – RCP

<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none">• L'utilisation prolongée et à des doses supérieures à celles recommandées peut conduire à un état de pharmacodépendance.• Chez les patients prédisposés, le traitement doit se faire sous surveillance médicale.• Lamaline ne doit être utilisée qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, suivant l'origine de la douleur et le profil du patient. <ul style="list-style-type: none">• Réduire les doses chez le sujet âgé et l'insuffisant respiratoire chronique.• Il est recommandé de ne pas dépasser les doses conseillées.	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Ce médicament contient du paracétamol. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments associés. LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9). Dans les situations suivantes, la dose totale de 3 grammes/jour ne devra pas être dépassée (voir rubrique 4.2) :<ul style="list-style-type: none">○ poids < 50kg,○ insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,○ insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min),○ alcoolisme chronique,○ dénutrition chronique,○ jeûne prolongé,○ sujet âgé.• L'utilisation prolongée et à des doses supérieures à celles recommandées peut conduire à un état de pharmacodépendance.• Chez les patients prédisposés, le traitement doit se faire sous surveillance médicale.• LAMALINE, gélule ne doit être utilisée qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, suivant l'étiologie de la douleur et le profil du patient. <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>Il est recommandé de ne pas dépasser les doses conseillées et de respecter l'intervalle minimal d'administration.</p> <p><u>Patients âgés</u></p> <p>Chez les personnes âgées et très âgées, la sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets centraux (confusion) ou digestifs, associée à une baisse de la fonction rénale, doit inciter à la prudence. La posologie devra être réduite en augmentant l'intervalle entre les prises.</p> <p><u>Patients atteints d'insuffisance rénale</u></p> <p>La posologie devra être réduite en augmentant l'intervalle entre les prises.</p> <p><u>Patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire</u></p> <p>LAMALINE, gélule n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, en raison de l'absence d'évaluation dans cette population.</p> <p>La poudre d'opium peut précipiter ou aggraver l'encéphalopathie (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Sujets porteurs d'un déficit en G6PD</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés chez ces patients avec des doses élevées de paracétamol, c'est-à-dire supérieures à la posologie maximale quotidienne recommandée. Il est important de respecter les posologies.
--	---

ANNEXE 1 : TABLEAU COMPARATIF LAMALINE, gélule – RCP

<ul style="list-style-type: none">• L'absorption d'alcool est déconseillée pendant le traitement. <ul style="list-style-type: none">• En raison de la présence de caféine, ce médicament peut entraîner une insomnie, éviter la prise en fin de journée.• L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes. <p><i>Examens paracliniques</i> : La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.</p>	<p>Autres</p> <p>En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.</p> <p>L'absorption d'alcool est déconseillée pendant le traitement.</p> <p>Du fait de la présence d'opium, une pathologie uréthro-prostatique ou vésicale, fréquente chez le sujet âgé, expose au risque de rétention urinaire.</p> <p>En cas d'hypertension intracrânienne, la poudre d'opium risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.</p> <p>La co-prescription de traitements psychotropes, dépresseurs du SNC ou avec un effet anti-cholinergique augmentent la survenue d'effets indésirables (voir rubrique 4.5).</p> <p>Il est impératif de s'assurer de l'absence de syndrome occlusif avant de mettre en route le traitement. La constipation est un effet indésirable connu de la poudre d'opium.</p> <p>Chez le patient cholécystectomisé, la poudre d'opium peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.</p> <p>En cas de toux productive, la poudre d'opium peut entraver l'expectoration.</p> <p>En raison de la présence de caféine, ce médicament peut entraîner une insomnie, éviter la prise en fin de journée.</p> <p>L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.</p>
--	---

ANNEXE 1 : TABLEAU COMPARATIF LAMALINE, gélule – RCP

4.8. Effets indésirables

- *Paracétamol* : quelques rares réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rashes cutanées ont été rapportées. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
De très exceptionnels cas de thrombopénie ont été signalés.
- *Opium* : majoration d'une tendance à la constipation.
- *Caféine* : possibilité d'excitation, d'insomnies et de palpitations.

4.8. Effets indésirables

LIES AU PARACETAMOL

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par paracétamol seul :

- Quelques rares réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rashes cutanés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- Des très rares cas de réactions cutanées graves (par exemple, toxidermies bulleuses de type syndrome de Stevens Johnson et Lyell, pustulose exanthématique aiguë). Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

LIES A LA POUDRE D'OPIUM

Les effets indésirables de la poudre d'opium sont comparables à ceux des autres opiacés. Possibilité de :

- Somnolence, confusion, sédation, excitation, euphorie, dysphorie, cauchemars, en particulier chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations.
- Dépression respiratoire, bronchospasme (voir rubrique 4.3).
- Augmentation de la pression intracrânienne.
- Nausées, vomissements, constipation.
- Syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.
- Pancréatite aiguë.
- Myosis, états vertigineux.
- Dysurie et rétention urinaire.
- Prurit, urticaire et rash.

Pharmacodépendance et syndrome de sevrage (lors d'une utilisation prolongée à des doses supra-thérapeutiques).

LIES A LA CAFEINE

Possibilité d'excitation, d'insomnies et de palpitations.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

ANNEXE 2 : TABLEAU COMPARATIF LAMALINE, suppositoire – RCP

Ancien RCP au 8 juin 2010	RCP actuel
<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none">• Enfant de moins de 15 ans.• Hypersensibilité à l'un des composants de la spécialité.• Insuffisance hépatocellulaire. <p>• Grossesse, allaitement.</p> <p>Association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine).</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none">• Enfant de moins de 15 ans.• Hypersensibilité au paracétamol, à l'extrait d'opium ou à l'un des excipients.• Insuffisance hépatocellulaire sévère (avec ou sans encéphalopathie) (voir rubrique 4.4).• Asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence d'extrait d'opium).• Grossesse, allaitement.• Association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) et aux morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) (voir rubrique 4.5).

ANNEXE 2 : TABLEAU COMPARATIF LAMALINE, suppositoire – RCP

<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none">• L'utilisation prolongée et à des doses supérieures à celles recommandées peut conduire à un état de pharmacodépendance.• Chez les patients prédisposés, le traitement doit se faire sous surveillance médicale.• Lamaline ne doit être utilisée qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, suivant l'origine de la douleur et le profil du patient. <ul style="list-style-type: none">• Réduire les doses chez le sujet âgé et l'insuffisant respiratoire chronique.• Il est recommandé de ne pas dépasser les doses conseillées.	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none">• Ce médicament contient du paracétamol. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments associés. LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9). Dans les situations suivantes, la dose totale de 3 grammes/jour ne devra pas être dépassée (voir rubrique 4.2) :<ul style="list-style-type: none">○ poids < 50kg,○ insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,○ insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min),○ alcoolisme chronique,○ dénutrition chronique,○ jeûne prolongé,○ sujet âgé.• L'utilisation prolongée et à des doses supérieures à celles recommandées peut conduire à un état de pharmacodépendance.• Chez les patients prédisposés, le traitement doit se faire sous surveillance médicale.• LAMALINE ne doit être utilisée qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, suivant l'étiologie de la douleur et le profil du patient. <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>Il est recommandé de ne pas dépasser les doses conseillées et de respecter l'intervalle minimal d'administration.</p> <p>Patients âgés</p> <p>Chez les personnes âgées et très âgées, la sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets centraux (confusion) ou digestifs, associée à une baisse de la fonction rénale, doit inciter à la prudence. La posologie devra être réduite en augmentant l'intervalle entre les prises.</p> <p>Patients atteints d'insuffisance rénale</p> <p>La posologie devra être réduite en augmentant l'intervalle entre les prises.</p> <p>Patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire</p> <p>LAMALINE n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, en raison de l'absence d'évaluation dans cette population.</p> <p>L'extrait d'opium peut précipiter ou aggraver l'encéphalopathie (voir rubrique 4.3).</p> <p>Sujets porteurs d'un déficit en G6PD</p> <p>Des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés chez ces patients avec des doses élevées de paracétamol, c'est-à-dire supérieures à la posologie maximale quotidienne recommandée. Il est important de respecter les posologies.</p>
--	--

ANNEXE 2 : TABLEAU COMPARATIF LAMALINE, suppositoire – RCP

<ul style="list-style-type: none">• L'absorption d'alcool est déconseillée pendant le traitement. • En raison de la présence de caféine, ce médicament peut entraîner une insomnie, éviter la prise en fin de journée.• L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.• <i>Examens paracliniques</i> : La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.	<p>Autres</p> <p>En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.</p> <p>L'absorption d'alcool est déconseillée pendant le traitement.</p> <p>Du fait de la présence d'opium, une pathologie uréthro-prostatique ou vésicale, fréquente chez le sujet âgé, expose au risque de rétention urinaire.</p> <p>En cas d'hypertension intracrânienne, l'extrait d'opium risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.</p> <p>La co-prescription de traitements psychotropes, dépresseurs du SNC ou avec un effet anticholinergique augmentent la survenue d'effets indésirables (voir rubrique 4.5).</p> <p>Il est impératif de s'assurer de l'absence de syndrome occlusif avant de mettre en route le traitement. La constipation est un effet indésirable connu de l'extrait d'opium.</p> <p>Chez le patient cholécystectomisé, l'extrait d'opium peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.</p> <p>En cas de toux productive, l'extrait d'opium peut entraver l'expectoration.</p> <p>En raison de la présence de caféine, ce médicament peut entraîner une insomnie, éviter la prise en fin de journée.</p> <p>L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes.</p>
---	--

ANNEXE 2 : TABLEAU COMPARATIF LAMALINE, suppositoire – RCP

4.8. Effets indésirables

- *Paracétamol* : quelques rares réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rashes cutanées ont été rapportées. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
De très exceptionnels cas de thrombopénie ont été signalés.
 - *Opium* : majoration d'une tendance à la constipation.
- Caféine* : possibilité d'excitation, d'insomnies et de palpitations.

4.8. Effets indésirables

LIES AU PARACETAMOL

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par paracétamol seul :

- Quelques rares réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rashes cutanés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- Des très rares cas de réactions cutanées graves (par exemple, toxidermies bulleuses de type syndrome de Stevens Johnson et Lyell, pustulose exanthématique aiguë). Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

LIES A L'EXTRAIT D'OPIUM

Les effets indésirables de l'extrait d'opium sont comparables à ceux des autres opiacés. Possibilité de :

- Somnolence, confusion, sédation, excitation, euphorie, dysphorie, cauchemars, en particulier chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations.
- Dépression respiratoire, bronchospasme (voir rubrique 4.3).
- Augmentation de la pression intracrânienne.
- Nausées, vomissements, constipation.
- Syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.
- Pancréatite aiguë.
- Myosis, états vertigineux.
- Dysurie et rétention urinaire.
- Prurit, urticaire et rash.

Pharmacodépendance et syndrome de sevrage (lors d'une utilisation prolongée à des doses supra-thérapeutiques).

LIES A LA CAFEINE

Possibilité d'excitation, d'insomnies et de palpitations.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.