



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 DECEMBRE 2019

paracétamol
DAFALGAN 500 mg, gélule

Mise à disposition d'une nouvelle présentation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux présentations déjà existantes.

► Recommandations particulières

Il est rappelé :

- qu'en cas de douleur et/ou fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine ou une toux, l'utilisation du paracétamol plutôt que des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est à privilégier,
- de prendre la dose la plus faible, le moins longtemps possible
- de respecter la dose maximale par prise et la dose maximale quotidienne,
- de respecter l'intervalle minimum entre les prises et la durée de traitement recommandée (3 jours en cas de fièvre, 5 jours en cas de douleur, en l'absence d'ordonnance),
- de vérifier la présence de paracétamol dans les autres médicaments (utilisés pour douleurs, fièvres, allergies, symptômes du rhume ou état grippal),

- d'alerter les populations particulières (-50 kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique...),
- et de déclarer tout effet indésirable sur signalement-sante.gouv.fr.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics d'une nouvelle présentation en tube de 16 gélules de la spécialité **DAFALGAN 500 mg, gélules** (variation d'AMM du 27 juin 2019), dans l'indication « *traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles* ».

Cette spécialité est un complément de gamme des spécialités DAFALGAN à base de paracétamol dosées à 500 mg déjà existantes. Ce conditionnement en tube de 16 gélules est destiné à la préparation des médicaments en piluliers dans les pharmacies pour des collectivités telles que les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

A noter que dans son dernier avis de renouvellement d'inscription concernant les spécialités DAFALGAN¹, la Commission a considéré que leur Service Médical Rendu (SMR) était important dans l'indication de l'AMM.

La Commission souhaite rappeler le risque de toxicité pour le foie (dans certains cas irréversible) en cas de mésusage du paracétamol et que sa mauvaise utilisation est la 1^{ère} cause de greffe hépatique d'origine médicamenteuse en France.

Dans ce sens, afin de sensibiliser les patients et les professionnels de santé à cette problématique, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) a lancé en août 2018, une consultation publique portant sur un message d'alerte à faire figurer sur les boîtes et sur l'harmonisation des mentions visant à prévenir ce risque hépatique². Près de 2300 personnes ont participé à la consultation (75 % de particuliers et 22 % de professionnels de santé) dont 97 % se sont déclarées favorables à l'ajout d'un message d'alerte sur le risque hépatique sur la face avant des boîtes, 88% favorables à l'ajout d'un pictogramme et enfin 90% à la mise en place de mentions harmonisées sur la face arrière des boîtes, visant à réduire le risque.

Suite à ces résultats, l'ANSM a demandé aux laboratoires concernés de modifier les boîtes de médicaments contenant du paracétamol pour y faire figurer des messages d'alerte (notamment la mention « *surdosage = danger* ») assortis d'informations visant à réduire le risque de toxicité hépatique (dose maximale par prise, respect du délai entre deux prises, exclusion de la prise d'un autre médicament contenant du paracétamol...)³.

Enfin, en octobre 2019, l'ANSM a souhaité que ces médicaments, toujours disponibles sans ordonnance, ne soient plus présentés en libre accès dans les pharmacies à compter de janvier 2020 afin de sécuriser leur utilisation et de renforcer le rôle de conseil du pharmacien⁴.

A l'occasion de ces différentes communications, l'ANSM a également tenu à rappeler aux patients et professionnels de santé les recommandations de bon usage du paracétamol, que la Commission souhaite relayer :

- En cas de douleur et/ou fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine ou une toux, privilégier l'utilisation du paracétamol plutôt que des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 1^{er} avril 2015 pour DAFALGAN et EFFERALGAN. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13968_DAFALGAN-EFFERALGAN_PIS_RI_Avis2_CT13968.pdf

² ANSM. Paracétamol : l'ANSM lance une consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage – Point d'Information. 20/08/2018. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information/Paracetamol-l-ANSM-lance-une-consultation-publique-pour-sensibiliser-les-patients-et-les-professionnels-de-sante-au-risque-de-toxicite-pour-le-foie-en-cas-de-mesusage-Point-d-Information>

³ ANSM. Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament – Communiqué. 09/07/2019 ; Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Paracetamol-et-risque-pour-le-foie-un-message-d-alerte-ajoute-sur-les-boites-de-medicament-Communique>

⁴ ANSM. Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : l'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien – Point d'Information. 03/10/2019. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information/Points-d-information/Bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-l-ANSM-veut-renforcer-le-role-de-conseil-du-pharmacien-Point-d-Information>

- Prendre la dose la plus faible, le moins longtemps possible
- Respecter la dose maximale par pise et la dose maximale quotidienne
- Respecter l'intervalle minimum entre les prises et la durée de traitement recommandée (3 jours en cas de fièvre, 5 jours en cas de douleur, en l'absence d'ordonnance)
- Vérifier la présence de paracétamol dans les autres médicaments (utilisés pour douleurs, fièvres, allergies, symptômes du rhume ou état grippal)
- Alerter les populations particulières (-50 kg, insuffisance hépatique légère à modérée, insuffisance rénale sévère, alcoolisme chronique...)
- Déclarer un effet indésirable sur signalement-sante.gouv.fr

A noter enfin que la réglementation pharmaceutique ne permet pas le déconditionnement des spécialités pharmaceutiques en pharmacie d'officine pour une délivrance au patient hors Préparation des Doses à Administrer (PDA).

Les spécialités pharmaceutiques commercialisées en France sont donc conditionnées en blister, et bénéficient idéalement d'un conditionnement unitaire permettant l'identification de chaque unité de prise (nom de spécialité, dosage, forme pharmaceutique, N° de lot, date de péremption) jusqu'à l'étape ultime d'administration au patient. Le conditionnement en vrac n'est donc pas adapté à la délivrance en officine et est exceptionnellement retrouvé comme le seul conditionnement disponible pour une spécialité donnée, jamais dans un objectif de partage entre patients.

Ces conditionnements sont agréés aux collectivités car ils permettent aux pharmacies à usage intérieur des hôpitaux disposant d'un automate de délivrance nominative utilisant des formes orales sèches déconditionnées de s'affranchir de l'étape de déblisterisation. Ces automates sont utilisés pour assurer une délivrance nominative des traitements, principalement dans les secteurs d'EHPAD, d'USLD et de SSR.

Certaines pharmacies d'officine approvisionnent également en médicaments des patients hébergés dans des EHPAD ne disposant pas d'une pharmacie à usage intérieur. Elles réalisent une PDA en utilisant des automates à délivrance nominative. Cela étant, le décret et l'arrêté relatif aux bonnes pratiques encadrant cette PDA n'ont pas encore été publiés. Il serait souhaitable que des garanties concernant la traçabilité et la péremption des doses délivrées soient prévues par ces textes. Par ailleurs, la Commission rappelle que le partage des conditionnements entre plusieurs patients lors de la délivrance en officine n'est pas autorisé.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. »

Cette présentation est RESERVEE A L'ADULTE et A L'ENFANT à partir de 27 kg (à partir d'environ 8 ans). »

03 POSOLOGIE

« Posologie

Population pédiatrique

Chez l'enfant, il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids** de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

Poids (Age)	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
27 kg – 40 kg (environ 8 à 13 ans)	500 mg (1 gélule)	6 heures	2000 mg par jour (4 gélules)
41 kg – 50 kg (environ 12 à 15 ans)	500 mg (1 gélule)	4 heures minimum	3000 mg par jour (6 gélules)
> 50 kg (à partir d'environ 15 ans)	500 mg à 1000 mg (1 à 2 gélules)	4 heures minimum	3000 mg par jour (6 gélules)

Pour les enfants, la dose totale en paracétamol ne doit pas excéder 80 mg/kg/j (voir rubrique 4.9 du RCP)

Adulte

Poids	Dose par administration	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale
Adultes ≥ 50 kg	500 mg à 1000 mg (1 à 2 gélules)	4 heures minimum	3000 mg (3 gélules)

Pour les adultes dont le poids est > 50 kg (à partir d'environ 15 ans), la posologie usuelle est de 1 à 2 gélules à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit **6 gélules par jour**.

Cependant en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit **8 gélules** par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 h entre les prises »

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

04.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par DAFALGAN 500 mg, gélule, tube de 16 gélules, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements en tube de ces spécialités pharmaceutiques sont inappropriés à la délivrance en pharmacie d'officine hors Préparation des Doses à Administrer (PDA) et ne garantissent pas l'identification de l'unité de prise.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption par la Commission : 11 décembre 2019
Présentation concernée	<u>DAFALGAN 500 mg, gélule</u> Tube de 16 gélules (CIP : 34009 301 848 4 4)
Demandeur	Laboratoire UPSA SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure nationale) : 06/12/1983 Rectificatif d'AMM faisant l'objet du présent avis (nouvelle présentation en tube de 16 gélules) : 27/06/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale
Classification ATC	N Système nerveux N02 Analgésiques N02B Autres analgésiques et antipyrétiques N02BE Anilides N02BE01 paracétamol