



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 février 2008

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 8 décembre 2005 (JO du 29 décembre 2005).

ACUPAN 20 mg/2 ml, solution injectable en ampoule
Boîte de 5 (CIP : 324 217-5)

Laboratoires BIOCODEX

néfopam

Liste I

Code ATC : N02BG06

Date de l'AMM : 3 novembre 1980 (procédure nationale)

Date du dernier rectificatif de l'AMM : 27 mars 2007

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques :

« Traitement symptomatique des affections douloureuses **aiguës, notamment des douleurs post-opératoires.** »

Posologie :

« **Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.**

- Voie IM : Acupan doit être administré en IM profonde. La dose usuelle recommandée est de 20 mg par injection. Si nécessaire, elle peut être répétée toutes les 6 heures sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures.
- Voie IV : Acupan doit être administré en **perfusion IV lente sur plus de 15 minutes**, le patient étant en décubitus, afin d'éviter la survenue d'effets indésirables (nausées, vertiges, sueurs). La dose unique usuelle recommandée est de 20 mg par injection, répétée toutes les 4 heures, si nécessaire, sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures. »

Données de prescription :

Selon les données IMS/DOREMA (CMA août 2007), cette spécialité a fait l'objet de 165 000 prescriptions. La posologie journalière moyenne observée a été de 1,9 ampoules et la durée moyenne de prescription de 10 jours.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec l'indication et référencées ci dessous (ref^{1,2,3,4}).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans l'indication de l'A.M.M.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé.

¹ Mimos O, Incagnoli P, Josse C et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia*. 2001 Jun;56(6):520-5.

² Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth*. 2003 Dec;91(6):836-41.

³ Tramoni G, Viale JP, Cazals C et al. Morphine-sparing effect of nefopam by continuous intravenous injection after abdominal surgery by laparotomy. *Eur J Anaesthesiol*. 2003 Dec;20(12):990-2.

⁴ Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B et al. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth Analg*. 2005 Jan;100(1):169-74

Tableau : Modification du RCP

RCP précédent	RCP modifié le 27/03/2007
<p>4.1. Indications thérapeutiques Traitement symptomatique des affections douloureuses.</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques Traitement symptomatique des affections douloureuses <i>aiguës, notamment des douleurs post-opératoires.</i></p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration Posologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voie IM : Acupan doit être administré en IM profonde. La dose usuelle recommandée est de 20 mg par injection. Si nécessaire, elle peut être répétée toutes les 6 heures sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures. • Voie IV : Acupan doit être administré en IV lente en au moins 5 minutes, le patient étant en décubitus, afin d'éviter la survenue d'effets indésirables (nausées, vertiges, sueurs). La dose unique usuelle recommandée est de 20 mg par injection, répétée toutes les 4 heures, si nécessaire, sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures. 	<p>4.2. Posologie et mode d'administration Posologie <i>Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Voie IM : Acupan doit être administré en IM profonde. La dose usuelle recommandée est de 20 mg par injection. Si nécessaire, elle peut être répétée toutes les 6 heures sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures. • Voie IV : Acupan doit être administré en <i>perfusion IV lente sur plus de 15 minutes</i>, le patient étant en décubitus, afin d'éviter la survenue d'effets indésirables (nausées, vertiges, sueurs). La dose unique usuelle recommandée est de 20 mg par injection, répétée toutes les 4 heures, si nécessaire, sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures.
<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfant de moins de 15 ans, en l'absence d'étude clinique. • Convulsions ou antécédents de troubles convulsifs. • Risques de rétention urinaire liés à des troubles urétrorostatiques. • Risque de glaucome par fermeture de l'angle. 	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Hypersensibilité au néfopam ou à l'un des constituants d'Acupan,</i> • Enfant de moins de 15 ans, en l'absence d'étude clinique, • Convulsions ou antécédents de troubles convulsifs, • Risques de rétention urinaire liés à des troubles urétrorostatiques, • Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Mises en garde spéciales</p> <p>Acupan n'est ni un morphinique, ni un antagoniste des morphiniques. De ce fait, arrêter un morphinique chez un patient physiquement dépendant, et traité par ailleurs par Acupan, risque d'aboutir à un syndrome de sevrage. Par ailleurs, Acupan n'accélère pas le sevrage de ce patient.</p> <p>Précautions particulières d'emploi Chez l'insuffisant hépatique ou rénal.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Mises en garde spéciales <i>Il existe un risque de pharmacodépendance avec Acupan.</i></p> <p>Acupan n'est ni un morphinique, ni un antagoniste des morphiniques. De ce fait, arrêter un morphinique chez un patient physiquement dépendant, et traité par Acupan, risque d'aboutir à un syndrome de sevrage.</p> <p><i>Le rapport bénéfice/risque du traitement par Acupan doit être régulièrement réévalué.</i> <i>Acupan n'est pas indiqué dans le traitement des affections douloureuses chroniques.</i> <i>Chez le sujet âgé, le traitement par Acupan est déconseillé</i></p> <p>Précautions particulières d'emploi <i>Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • d'insuffisance hépatique, • d'insuffisance rénale, <i>en raison du risque d'accumulation et donc du risque augmenté d'effet indésirable,</i> • <i>Chez tous les patients avec pathologie cardiovasculaire en raison de l'effet tachycardisant du produit (voir rubriques 4.5 et 4.8),</i> • <i>En raison de ces effets anticholinergiques, le traitement par ACUPAN est déconseillé chez le sujet âgé.</i>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Néant</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines <i>En raison d'un risque éventuel de somnolence, la vigilance peut être altérée et rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</i></p>

4.8. Effets indésirables

Ont été signalés par ordre décroissant de fréquence : sueurs, somnolence, manifestations nauséuses avec ou sans vomissement, malaises, ainsi que des réactions de type atropinique sous forme de sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, vertiges, rétention d'urine, excitabilité, irritabilité.

Bien que n'ayant jamais été rapportés, d'autres effets atropiniques sont susceptibles d'être constatés.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence comme définies ci-après : très fréquents (> 1/10), fréquents (> 1/100, < 1/10), peu fréquents (> 1/1.000, < 1/100) et rares (> 1/10.000, < 1/1.000).

Système-Organ	Très fréquents	Fréquents	Rares
Psychiatrie			excitabilité*, irritabilité*, hallucination, abus, pharmacodépendance
Système Nerveux Central	somnolence	vertige*	Convulsion*
Cœur		tachycardie*, palpitation*	
Gastro-intestinal	nausée avec ou sans vomissement	bouche sèche*	
Rein		rétention urinaire	
Général	hyperhydrose*		malaise
Système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité (urticair , œdème de Quincke, choc anaphylactique)

* Bien que n'ayant jamais été rapportés, d'autres effets atropiniques que ceux décrits sont susceptibles d'être constatés.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

- Analgésique non morphinique, ACUPAN possède une structure chimique non apparentée à celle des antalgiques actuellement connus.

- Bien que le mécanisme d'action ne soit pas entièrement élucidé, les travaux expérimentaux sont en faveur d'une action centrale prédominante par inhibition du recaptage de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine au niveau des synaptosomes.

- ACUPAN n'a pas d'action inhibitrice sur la fixation de la naloxone sur les récepteurs opiacés centraux. Il ne provoque ni accoutumance, ni dépendance, ni phénomène de sevrage. Son utilisation prolongée n'est pas suivie d'un épuisement de son activité antalgique.

- ACUPAN n'a aucune action anti-inflammatoire ou antipyrétique. Il n'entraîne pas de dépression respiratoire et ne ralentit pas le transit intestinal.

- ACUPAN possède une faible activité anticholinergique.

- Sur le plan hémodynamique, il a été observé une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES

N : Système Nerveux Central

ATC : N 02 B G06

- Analgésique central non morphinique, Acupan possède une structure chimique non apparentée à celle des antalgiques actuellement connus.

- **In vitro, sur des synaptosomes de rat, une inhibition de la recapture des catécholamines et de la sérotonine est évoquée.**

- **In vivo, chez l'animal, le néfopam a montré des propriétés antinociceptives. Il a également été démontré une activité antihyperalgésiques par un mécanisme qui n'est pas complètement élucidé.**

- **Acupan a montré un effet sur le frisson post-opératoire au cours d'études cliniques.**

- Acupan n'a aucune action anti-inflammatoire ou antipyrétique. Il n'entraîne pas de dépression respiratoire et ne ralentit pas le transit intestinal.

- Acupan possède une activité anticholinergique.

- Sur le plan hémodynamique, il a été observé une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.