



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 avril 2017

paracétamol

PARACETAMOL ISOMED 500 mg, comprimé sécable

B/16 (CIP : 34009 357 139 3 3)

PARACETAMOL TEVA 500 mg, gélule

B/16 (CIP : 34009 219 417 8 4)

PARACETAMOL TEVA 500 mg, comprimé

B/16 (CIP : 34009 361 150 8 8)

PARACETAMOL TEVA 1 g, comprimé

B/8 (CIP : 34009 363 816 3 6)

**PARACETAMOL TEVA SANTE 1000 mg, comprimé effervescent
sécable**

B/8 (CIP : 34009 268 853 2 8)

PARACETAMOL TEVA SANTE 500 mg, comprimé effervescent

B/16 (CIP : 34009 268 850 3 8)

PARALYOC 250 mg, lyophilisat oral

B/10 (CIP : 34009 331 294 1 5)

PARALYOC 500 mg, lyophilisat oral

B/16 (CIP : 34009 329 020 5 7)

Laboratoire TEVA PHARMA SAS

Code ATC	N02BE01 (antalgique, antipyrétique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : PARACETAMOL ISOMED 500 mg, comprimé sécable : 22/06/2001 PARACETAMOL TEVA SANTE 500 mg et 1000 mg, comprimé effervescent sécable : 21/01/2013 PARACETAMOL TEVA 1 g, comprimé : 10/03/2004 PARACETAMOL TEVA 500 mg, comprimé : 01/04/1998 PARACETAMOL TEVA 500 mg, gélule : 03/01/2012 PARALYOC 250 mg, lyophilisat oral : 27/07/1988 PARALYOC 500 mg, lyophilisat oral : 31/07/1986	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non listé	
Classification ATC	2017 N N02 N02B N02BE N02BE01	Système nerveux Analgésiques Autres analgésiques et antipyrétiques Anilides paracétamol

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 ses avis de renouvellement des 21/09/2011, 30/11/2011 et 05/03/2014, la Commission a considéré que le SMR de PARALYOC 250 mg - 500 mg, PARACETAMOL TEVA 500 mg - 1000 mg, comprimé et PARACETAMOL ISOMED 500 mg restait important dans les indications de l'AMM.

Dans son avis d'inscription des 23/05/2012 et 26/06/2013, la Commission a considéré que le SMR de PARACETAMOL TEVA 500 mg, gélule et PARACETAMOL TEVA SANTE 500 mg - 1000 mg était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

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 01 juin 2009 au 31 mai 2012). Depuis, cette date, aucun nouveau PSUR n'a été soumis.

► En mars 2016, après analyse de l'ensemble des données internationales d'efficacité et de sécurité d'emploi des spécialités à base de paracétamol commercialisées dans le monde par TEVA couvrant la période du 01 janvier 2012 au 31 janvier 2016 soit 4 ans, le PRAC a identifié plusieurs signaux : réactions de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée, de fréquence rare, nécessitant des mises à jour des RCP.

A la date de rédaction de ce document, seul le RCP de la spécialité PARACETAMOL TEVA 500 mg gélule a été mise à jour (rectificatif d'AMM du 19 janvier 2017, cf. tableau en annexe), l'actualisation du RCP des autres spécialités de la gamme est en attente de l'ANSM.

Il convient toutefois de signaler que depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été apportées aux RCP spécialités PARALYOC 250 mg, lyophilisat oral et PARALYOC 500 mg, lyophilisat oral, cf. tableau en annexe.

► Concernant l'exposition au cours de la grossesse le PRAC a conclu que les données actuelles sont insuffisantes pour établir un lien sur l'association entre l'exposition au paracétamol au cours de la grossesse et l'apparition de troubles neuro-développementaux.

► Les risques importants identifiés du paracétamol sont les affections hépatobiliaires en cas de surdosage, fonction hépatique anormale ainsi que les interactions médicamenteuses avec les anticoagulants.

► En conclusion, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu du paracétamol.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2016), PARALYOC a fait l'objet de 138 581 prescriptions (112 043 prescriptions de PARALYOC 500 mg et 26 538 de PARALYOC 250 mg). PARALYOC est majoritairement prescrit dans les gastroentérites et colites d'origine infectieuse, autres et non précisées (13% des prescriptions) et pharyngites (aiguës), sans précision (11% des prescriptions)

Concernant les autres spécialités, le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis les dernières évaluations par la Commission, la place de ces spécialités dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée, elles restent un traitement de première intention.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Toute douleur et fièvre imposent à la fois la recherche et le traitement de leurs causes. Elles peuvent altérer la qualité de vie des patients.
- ▶ Les spécialités à base de paracétamol entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Leur rapport efficacité / effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ces spécialités reste important les indications 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 les indications 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 au regard de la recommandation d'utiliser la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible.

06 ANNEXE 1 : MODIFICATIONS DE RCP INTERVENUES DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION POUR LES SPECIALITES PARALYOC 250 MG, LYOPHILISAT ORAL ET PARALYOC 500 MG, LYOPHILISAT ORAL

RCP en vigueur en 2011	RCP en vigueur au 23/05/2016
4.3. Contre-indications ☐ Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. ☐ Insuffisance hépatocellulaire. ☐ Phénylcétonurie (en raison de la présence d'aspartam).	4.3. Contre-indications - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. - Insuffisance hépatocellulaire. En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.
4.6. Grossesse et allaitement Allaitement A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.	4.6. Grossesse et allaitement Allaitement Le paracétamol est excrété dans le lait, mais dans des quantités qui ne sont pas cliniquement significatives. A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.
4.8. Effets indésirables Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. 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.	4.8. Effets indésirables Les effets indésirables présentés ci-dessous sont classés par système organe et par ordre de fréquence. La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : effets très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$; $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$) et très rares ($< 1/10\ 000$). Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). <u>Affections du système immunitaire</u> Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> Fréquence indéterminée : thrombopénie, agranulocytose, leucopénie et neutropénie. <u>Affections hépatobiliaires</u> Fréquence indéterminée : lésions hépatiques. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Très rare : réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique généralisée aigue). Fréquence indéterminée : exanthème.

4.9. Surdosage Symptômes Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissant généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.	4.9. Surdosage Symptômes Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Une nécrose tubulaire rénale aiguë peut se développer.
--	--

07 ANNEXE 2 : MODIFICATIONS DE RCP INTERVENUES DEPUIS LA PRECEDENTE EVALUATION POUR LA SPECIALITE PARACETAMOL TEVA 500 MG, GELULE

RCP en vigueur en 2011	RCP de 19 janvier 2017
4.3. Contre-indications ☐ Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. ☐ Insuffisance hépatocellulaire	4.3 Contre-indications ☐ Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ☐ Insuffisance hépatocellulaire.
4.6. Grossesse et allaitement Grossesse [...] Allaitement A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement	4.6. Grossesse et allaitement Grossesse [...] Allaitement Le paracétamol est excrété dans le lait, mais dans des quantités qui ne sont pas cliniquement significatives. A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.
4.8 Effets indésirables Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportées. 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.	4.9. Effets indésirables Les effets indésirables présentés ci-dessous sont classés par système organe et par ordre de fréquence. La classification selon la fréquence utilise la convention suivante : effets très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$; $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$) et très rares ($< 1/10\ 000$). Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportées. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquence indéterminée : thrombopénie, agranulocytose, leucopénie et neutropénie. Affections hépatobiliaires Fréquence indéterminée : lésions hépatiques. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très rare : réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique généralisée aigue). Fréquence indéterminée : exanthème. 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 .
--	--