

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1^{er} avril 2015

DAFALGAN 80 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet

B/12 (CIP : 34009 339 053 3 0)

DAFALGAN 80 mg, suppositoires

B/10 (CIP : 34009 339 055 6 9)

DAFALGAN 150 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet

B/12 (CIP : 34009 339 056 2 0)

DAFALGAN 150 mg, suppositoires

B/10 (CIP : 34009 339 057 9 8)

DAFALGAN 250 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet

B/12 (CIP : 34009 340 039 0 5)

DAFALGAN 300 mg, suppositoires

B/10 (CIP : 34009 339 058 5 9)

DAFALGAN 500 mg, gélules

B/16 (CIP : 34009 326 790 4 1)

DAFALGAN 500 mg, comprimés

B/16 (CIP : 34009 367 304 7 2)

DAFALGAN 500 mg, comprimés effervescents sécables

B/16 (CIP : 34009 362 565 7 6)

DAFALGAN ADULTE, 600 mg, suppositoires

B/10 (CIP : 34009 327 365 5 3)

DAFALGAN 1 g, comprimés pelliculés

B/8 (CIP : 34009 361 588 3 2)

DAFALGAN 1 g, comprimés effervescents

B/8 (CIP : 34009 352 910 3 5)

DAFALGAN PEDIATRIQUE 3 %, solution buvable

Flacon de 90 ml + système doseur (CIP : 34009 351 970 2 3)

EFFERALGAN 500 mg, comprimés

B/16 (CIP : 34009 325 675 7 7)

EFFERALGAN 500 mg comprimés effervescents sécables

B/16 (CIP : 34009 325 700 1 0)

EFFERALGAN 1g, comprimés

B/8 (CIP : 34009 352 917 8 3)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	paracétamol
Code ATC (2014)	N02BE01 (Analgésique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>Pour les spécialités DAFALGAN et EFFERALGAN (hors EFFERALGAN 1g, comprimés): « Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. »</p> <p>Pour la spécialité EFFERALGAN 1g (comprimés) : « Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles Traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Procédures nationales :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DAFALGAN 80 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet : 07/10/1986 - DAFALGAN 80 mg, suppositoires : 21/05/1985 - DAFALGAN 150 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet : 07/10/1986 - DAFALGAN 150 mg, suppositoires : 05/09/1984 - DAFALGAN 250 mg, poudre effervescente pour solution buvable en sachet : 16/01/1996 - DAFALGAN 300 mg, suppositoires : 05/09/1984 - DAFALGAN 500 mg, gélules : 06/12/1983 - DAFALGAN 500 mg, comprimés : 14/03/2005 - DAFALGAN 500 mg, comprimés effervescents sécables : 13/06/1984 - DAFALGAN Adulte 600 mg, suppositoires : 05/09/1984 - DAFALGAN 1 g, comprimés pelliculés : 07/04/2003 - DAFALGAN 1 g, comprimés effervescents : 17/12/1999 - DAFALGAN PEDIATRIQUE 3 %, solution buvable, 90 ml en flacon + système doseur : 02/05/1997 - EFFERALGAN 500 mg, comprimés : 15/06/1982 - EFFERALGAN 500 mg, comprimés effervescents sécables : 20/12/1982 - EFFERALGAN 1 g, comprimés effervescents : 17/12/1999
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Non listé

Classement ATC	<p>2014 N Système nerveux N02 Analgésiques N02B Autres analgésiques et antipyrétiques N02BE Anilides N02BE01 Paracétamol</p>
----------------	--

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen des spécialités DAFALGAN et EFFERALGAN réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21 avril 2010 par avis publié au JO du 13 octobre 2010.

Les spécialités DAFALGAN 500 mg (comprimés et comprimés effervescents sécales) et 1g (comprimés effervescents) font l'objet d'un renouvellement conjoint.

Lors du dernier renouvellement, en date du 10 février 2010 et lors de l'inscription de DAFALGAN 500 mg et 1g, comprimés effervescents (en date du 19 mai 2010) et DAFALGAN 500 mg, comprimés (en date du 3 novembre 2010) la Commission de la transparence avait conclu à un **SMR important** dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Pour les spécialités DAFALGAN et EFFERALGAN (sauf EFFERALGAN 1g, comprimés):
« Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. »

Pour la spécialité EFFERALGAN 1g, comprimés :
« Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles
Traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose. » Pour les spécialités ayant un dosage inférieur à 1 000 mg :
« 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

4.1.1 Dans le traitement de la douleur et de la fièvre

Le laboratoire a fourni une revue systématique et méta-analyse (Pierce et al.¹, 2010) qui a porté sur 85 études cliniques et a suggéré que l'ibuprofène était plus efficace que le paracétamol dans la prise en charge de la douleur et/ou de la fièvre chez des patients adultes ou pédiatriques. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux traitements en termes de tolérance.

En plus de cette méta-analyse, l'étude de Kokki et al.² publiée en 2010, non fournie par le laboratoire mais identifiée par le service évaluation des médicaments, a été prise en compte. Elle a rapporté les résultats de deux études randomisées, en double-aveugle ayant évalué le kétoprofène l'une comparativement au paracétamol et l'autre à l'ibuprofène dans la prise en charge de la fièvre chez des enfants. Seuls les résultats de l'étude relative au paracétamol ont été retenus. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistique entre le kétoprofène 0,5 mg/kg et le paracétamol 15 mg/kg sur le critère principal : la variation de la température à 3 heures par rapport à la valeur basale.

Au total, les résultats de cette étude et de cette méta-analyse ne remettent pas en cause l'efficacité du paracétamol dans la prise en charge de la douleur et de la fièvre.

4.1.2 Dans le traitement de l'arthrose

Aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été fournie par le laboratoire.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni 4 nouvelles publications, il s'agit de :

- trois méta-analyses ayant étudié le risque de survenue de divers cancers sous analgésiques dont le paracétamol (Choueiri et al.³, 2014, Trabert et al.⁴, 2014, Zhang et al.⁵, 2013) :
- une revue systématique et méta-analyse (Southey et al.⁶, 2009) ayant étudié le profil de tolérance gastro-intestinal, rénal et la survenue d'asthme sous paracétamol, ibuprofène et placebo.

¹ Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010;44:489-506

² Kokki H et al. Ketoprofen versus paracetamol (acetaminophen) or ibuprofen in the management of fever: results of two randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, repeated-dose, multicentre, phase III studies in children. *Clin Drug Investig*. 2010;30(6):375-86.

³ Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*. 2014;134(2):384-396

⁴ Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the ovarian cancer association consortium. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(2):djt431.

⁵ Zhang H, Jiang D, Xuedong L. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One*. 2013 Jul 19;8(7):e70008.

⁶ Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. 2009 Sep;25(9):2207-22.

Par ailleurs, d'autres nouvelles études de tolérance, non fournies par le laboratoire ont été identifiées et sont décrites ci-après. Il s'agit de :

- deux publications sur les troubles du neuro-développement. (Brandlistuen et al.⁷, 2013 et Liew et al, 2014⁸)
- une revue systématique de la littérature anglaise (Roberts et al⁹, 2015), ayant étudié le profil de tolérance du paracétamol (posologie de 0,5 à 1 g toutes les 4 à 6 h, maximale : 4 g/j) en termes de mortalité, d'événements cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux

4.2.1 Troubles du neuro-développement

Brandlistuen et al., 2013

Cette étude de cohorte norvégienne a suggéré un sur-risque de troubles du neuro-développement chez les enfants nés de mère ayant reçu du paracétamol pendant plus de 28 jours au cours de leur grossesse. Cette étude a été analysée par le PRAC qui a considéré que du fait de ses limites et au regard des autres données disponibles, aucun lien de causalité entre l'exposition du paracétamol pendant la grossesse et des troubles du neuro-développement ne pouvait être établi et que la pharmacovigilance de routine était suffisante.

Liew et al. 2014

Cette étude Danoise a montré que chez les enfants nés de mère ayant reçu du paracétamol au cours de leur grossesse, les risques de troubles hyperkinétiques, de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité étaient majorés.

4.2.2 Risque de cancer

Trois méta-analyses ont étudié le risque de survenue de divers cancers sous analgésiques dont le paracétamol :

Choueiri et al.¹⁰, 2014

Cette méta-analyse d'études observationnelles a inclus 20 études observationnelles dont 14 ayant évalué le paracétamol (11 études cas-contrôle, et 3 études de cohorte), 13 l'aspirine et 5 un autre AINS. Elle a évalué la fréquence de survenue de cancer rénal avec ces traitements.

Les auteurs ont conclu que la prise (régulière ou non) de paracétamol était associée à un risque accru de cancer du rein (RR poolé = 1,28 ; IC_{95%} [1,15 ; 1,44]). L'augmentation du risque a été plus importante lorsque les doses de paracétamol étaient élevées (RR poolé = 1,68 ; IC_{95%} [1,22 ; 2,30]) dans les 9 études pour lesquelles les données étaient disponibles. A l'inverse, le risque de cancer du rein n'a pas été statistiquement augmenté avec la durée d'exposition au paracétamol (RR poolé = 1,16, IC_{95%} [0,84 ; 1,59]) dans les 5 études pour lesquelles les données étaient disponibles.

Néanmoins, en raison des nombreuses faiblesses méthodologiques (l'absence d'ajustement sur les facteurs de confusion dans certaines études, un biais de publication qui ne peut être écarté, posologie précise parfois non connue, les changements d'analgésiques au cours du temps non pris en compte), ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

⁷ Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, et al. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study *Epidemiol* 2013;1-12)

⁸ Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC, Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr*. 2014 Apr;168(4):313-20.

⁹ Roberts E, Delgado Nunes v, Buckner S et al. Paracetamol : not as safe as we thought ? A systematic literature review of observational studies *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914

¹⁰ Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*. 2014;134(2):384-396

Trabert et al.¹¹, 2014

Cette méta-analyse a porté sur 12 études cas-contrôle et n'a pas montré d'association entre le paracétamol et la survenue de cancer épithélial invasif de l'ovaire.

Zhang et al.¹², 2013

Cette méta-analyse a porté sur 17 études observationnelles (cohorte et cas-contrôle) et n'a pas montré d'association entre le paracétamol et la survenue de cancer de la vessie.

4.2.3 Événements indésirables cardiovasculaires, gastro-intestinaux, rénaux, mortalité

Deux publications ont été identifiées :

Une revue systématique et méta-analyse (Southey et al.¹³, 2009)

Elle a porté sur 24 études cliniques et a suggéré que le profil de tolérance gastro-intestinal, rénal ainsi que la survenue d'asthme sous paracétamol, ibuprofène et placebo était similaire chez des patients pédiatriques traités pour de la douleur et/ou de la fièvre.

Une revue systématique de la littérature anglaise (Roberts et al.¹⁴, 2015)

Elle a évalué le profil de tolérance du paracétamol (posologie de 0,5 à 1 g toutes les 4 à 6 h, maximale : 4 g/j) en termes de mortalité, d'événements cardiovasculaires, gastro-intestinaux et rénaux sur la base d'études observationnelles publiées sur Medline et Embase jusqu'en mai 2013. Les essais cliniques randomisés ont été volontairement exclus de la recherche.

Parmi les 8 études de cohorte retenues, deux études ont rapporté des données de mortalité dont une (De Vries et al.¹⁵, 2010, plus de 380 000 patients traités par le paracétamol seul) qui a montré une augmentation du risque de mortalité chez les patients traités par le paracétamol par rapport aux ceux n'en recevant pas avec une variation du risque ratio de 1,28 (IC_{95%} [1,26 ; 1,30]).

Une relation dose-effet a été mise en évidence dans la 2^{ème} étude.

Quatre études ont mis en évidence une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires avec des risques ratio allant de 1,19 (IC_{95%} [0,81 ; 1,75]) à 1,68 (IC_{95%} [1,10 ; 2,57]).

Une étude a mis en évidence une relation dose-effet avec augmentation du risque d'événements gastro-intestinaux (ulcères, hémorragies gastriques) avec des risques relatifs allant de 1,11 (IC_{95%} [1,04 ; 1,18]) à 1,49 (IC_{95%} [1,34 ; 1,66]).

Enfin parmi les 4 études reportant des événements indésirables rénaux, 3 ont mis en évidence une relation dose-effet et une a montré une augmentation de l'odds ratio de la réduction $\geq 30\%$ du débit de filtration glomérulaire allant de 1,40 (IC_{95%} [0,79 ; 2,48]) à 2,19 (IC_{95%} [1,4 ; 3,43]).

Les auteurs de cette revue ont relevé plusieurs limites :

- le faible nombre d'étude prises en compte et leur faible qualité méthodologique (liée uniquement au caractère observationnel des études) ;
- A noter que 5 études sur les 8 ont été réalisées chez des volontaires sains médecins et infirmières ce qui limite l'extrapolation des résultats à la population générale;
- l'absence d'ajustement sur la prise concomitante d'AINS dans 4 études dont celle de De Vries ;
- un biais de mémorisation des patients ne peut être exclu ce qui ne permet pas de garantir l'exhaustivité des traitements antérieurs considérés et de permettre « un chaînage » précis des traitements antérieurs.

¹¹ Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the ovarian cancer association consortium. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(2):djt431.

¹² Zhang H, Jiang D, Xuedong L. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One*. 2013 Jul 19;8(7):e70008.

¹³ Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin*. 2009 Sep;25(9):2207-22.

¹⁴ Roberts E, Delgado Nunes v, Buckner S et al. Paracetamol : not as safe as we thought ? A systematic literature review of observational studies *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914

¹⁵ De Vries F, Setakis E, Van Staa TP. Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes, *Br J Clin Pharmacol* / 70:3 / 429–438 / 429van

- la méthode d'estimation dans ces études observationnelles de la prise de paracétamol n'est pas à l'abri de biais. En effet dans 6 études, la consommation de paracétamol a été auto-évaluée par le patient et dans 2 études elle a été estimée sur la base des prescriptions (sans que la prise réelle par le patient n'ait été vérifiée). Les prises de traitement dans le cadre d'auto-médication n'ont pas été prises en compte ;
- un biais d'indication ne peut être écarté pour les patients traités par le paracétamol, les prescripteurs compte tenu d'un a priori positif relatif au paracétamol en termes de tolérance ont pu avoir une préférence à le prescrire aux patients les plus à risque. Ainsi dans l'étude de De vries qui a montré une augmentation du risque de mortalité sous paracétamol, la moyenne d'âge était de 62,5 ans dans le groupe paracétamol, 47,5 ans dans le groupe ibuprofène et 52,5 ans dans le groupe ibuprofène+paracétamol. Outre les différences d'âge, les 3 groupes de patients étaient hétérogènes en termes de co-prescription de médicaments sur les 6 derniers mois et en termes d'antécédents cliniques. Les patients du groupe paracétamol avaient un nombre plus élevé de co-traitement et de comorbidités cardiovasculaires (14% avaient des antécédents de maladies cardiaques ischémiques versus 5% dans le groupe ibuprofène seul et 7% dans le groupe ibuprofène+paracétamol ; 6% de crises cardiaques versus 1% dans le groupe ibuprofène seul et 2% dans le groupe ibuprofène+paracétamol) ;
- la définition du schéma posologique du paracétamol a varié selon les études.

La conclusion des auteurs est qu'en dépit des nombreux biais identifiés, la relation dose-effet observée sur divers critères suggère une toxicité du paracétamol aux doses thérapeutiques standards.

4.2.4 Données issues du RCP

Depuis la dernière réévaluation par la Commission, des demandes de modifications de RCP sont **actuellement en cours d'évaluation auprès de l'ANSM**, et concernent les rubriques suivantes :

- Rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
 - ajout de mises en gardes concernant le risque de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET))
 - Ajout de précautions d'emplois en cas :
 - de poids < 50kg,
 - d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
 - d'insuffisance rénale,
 - de déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase,
 - d'alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool
 - d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
 - de malnutrition chronique,
 - de déshydratation, d'hypovolémie,
 - hépatite virale aiguë.
- Rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
 - ajout d'interactions avec la phénytoïne, le probénécide, le salicylamide et les inducteurs enzymatiques
- Rubrique 4.8 « Effets indésirables » :
 - ajout des effets suivants : « rares cas d'effets indésirables cutanés (pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET)) »
 - ajout d'informations sur de nouveaux cas d'effets indésirables qui ont été rapportés :
 - hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie)
 - diarrhées, douleurs abdominales, augmentation des enzymes hépatiques, INR augmenté ou diminué

4.2.5 Données issues des PSUR

Depuis la dernière réévaluation par la Commission, un nouveau rapport périodique actualisé de tolérance (PSUR) a été publié, couvrant la période du 8 mai 2009 au 7 mai 2012.

Au cours de cette période, 1 610 nouveaux cas d'effets indésirables ont été notifiés et confirmés par un professionnel de santé parmi lesquels 1 193 (74%) ont été considérés comme graves dont 168 avec une évolution fatale suite à la survenue d'évènements indésirables connus et décrits pour cette spécialité.

L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Conclusion générale sur les données de tolérance du paracétamol :

Pendant la période couverte par le dernier rapport périodique actualisé de tolérance (PSUR) aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié.

Des études observationnelles récentes, sous réserves de leurs nombreuses limites méthodologiques, ont suggéré que le paracétamol pouvait être associé à un sur-risque de mortalité, d'évènements cardiovasculaires, digestifs et rénaux aux doses thérapeutiques standards.

Un sur-risque de troubles du neuro-développement chez les enfants nés de mère ayant reçu du paracétamol pendant plus de 28 jours au cours de leur grossesse a été suggéré par une étude mais n'a pas été retenu par le PRAC.

04.3 Données de prescription

Selon le panel EPPM, sur la période automne 2014, en France :

DAFALGAN et EFFERALGAN, tous dosages et toutes formes confondus ont fait respectivement l'objet de 9 902 459 et 2 909 497 prescriptions, soit un total de 12 811 956 prescriptions.

La quasi-totalité des prescriptions de DAFALGAN et EFFERALGAN (95%) concernent la population adulte (15 ans et plus), 4% des prescriptions concernent la population pédiatrique (entre 2 et 14 ans) et 1% les nourrissons (moins de 24 mois).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée, des états fébriles et de l'arthrose, ainsi que leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 10 février 2010, la place du paracétamol dans la stratégie thérapeutique de la douleur, de la fièvre et de l'arthrose 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 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. Les situations concernées par ces spécialités se caractérisent par une dégradation marquée de la qualité de vie, notamment au cours de l'arthrose, maladie chronique invalidante.

► Les spécialités à base de paracétamol entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► **Compte-tenu:**

- des signaux de tolérance mis en évidence par les études observationnelles et en cours d'évaluation par l'ANSM,
- de la limite méthodologique de ces signaux de tolérance,
- et au regard des alternatives disponibles, notamment des AINS pour lesquels le profil de tolérance en termes de risque cardiovasculaires, digestifs et cutanés est établi,

La Commission considère que le rapport efficacité/effets indésirables reste important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Le choix d'un antalgique dépend de l'intensité et de l'origine de la douleur. Ces spécialités sont un traitement de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités DAFALGAN et EFFERALGAN reste important dans les indications de l'AMM.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

Selon les conclusions éventuelles de l'ANSM sur les nouveaux signaux de tolérance identifiés dans les études observationnelles, la Commission de la transparence réévaluera cet avis.

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

► **Conditionnements**

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