



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

paracétamol, phosphate de codéine hémihydraté

PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

B/16 (CIP : 34009 390 236 4 9)

Laboratoire CRISTERS

Code ATC	N02AA59 (association fixe d'antalgiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« La codéine est indiquée chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 07/11/2008 Rectificatifs en date du 30/03/2016 suite à l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur les spécialités à base de codéine.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 N N02 N02A N02AA N02AA59	Système nerveux Analgésiques Opioides Alcaloïdes naturels de l'opium Codéine en association

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/03/2009.

Dans son avis d'inscription du 07/01/2009, la Commission a considéré que le SMR de PARACETAMOL CODEINE CRISTERS était important dans son indication.

Depuis la précédente évaluation par la Commission, l'ensemble des spécialités à base de codéine à visée antalgique chez l'enfant ont fait l'objet d'une réévaluation européenne de leur rapport bénéfice/risque (voir paragraphe 04.2 Tolérance).

Le laboratoire sollicite le renouvellement de l'inscription dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« La codéine est indiquée chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul). »

Note : l'indication de cette spécialité a été modifiée en mars 2016 conformément aux conclusions de la réévaluation européenne des spécialités à base de codéine à visée antalgique chez l'enfant. Voir paragraphe 04.2 Tolérance.

03.2 Posologie

Cf. RCP

La rubrique posologie a aussi été modifiée (cf. tableau en annexe).

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 n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications ont été apportées au RCP. Elles font suite à la réévaluation en juin 2013 par le PRAC du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine dans le traitement de la douleur chez l'enfant¹ dans le cadre d'une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

Cette réévaluation a été motivée par une alerte aux Etats-Unis signalant des cas graves, voire mortels, de dépression respiratoire, rapportés chez des enfants « métaboliseurs rapides ou ultra rapides » après une intervention chirurgicale (amygdalectomie et adénoïdectomie).

Désormais, la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS est désormais contre-indiquée chez :

- **l'enfant de moins de 12 ans,**
- **chez les personnes connues pour convertir rapidement la codéine en morphine (métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6)² et,**
- **chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.**
- **Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.**

Pour rappel, elle est aussi contre-indiquée au cours de l'allaitement.

En effet, du fait de la conversion dans l'organisme de la codéine en morphine qui peut être plus rapide chez certaines personnes, il peut en résulter de fortes concentrations sanguines en morphine qui peuvent provoquer des effets importants tels que des difficultés respiratoires. Le niveau de conversion de la codéine en morphine est variable et imprévisible chez l'enfant de moins de 12 ans et les enfants ayant déjà des problèmes respiratoires seront plus susceptibles d'avoir des difficultés respiratoires dues à la conversion de codéine en morphine.

L'ensemble des modifications apportées au RCP sont présentées en annexe dans le tableau comparatif des RCP.

► 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 vont être apportées au RCP afin d'intégrer cette

¹ Scientific conclusions and grounds for revocation or variation to the terms of the marketing authorisations and detailed explanation for the differences from the PRAC recommendation. EMA/385716/2013.

² Un patient métaboliseur rapide ou ultra-rapide, a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

information dans la rubrique effets indésirables: « très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportées ». Cette modification est en attente de l'ANSM.

► Ces données sont de nature à modifier l'avis précédent de la Commission.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2016), PARACETAMOL CODEINE CRISTERS n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 06/07/2011, la place de PARACETAMOL CODEINE CRISTERS dans la stratégie thérapeutique a été modifiée (cf. 5.1).

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

Compte tenu des risques identifiés notamment de dépression respiratoire d'issue fatale, la codéine constituant de PARACETAMOL CODEINE CRISTERS ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans³, les personnes connues pour convertir rapidement la codéine en morphine et la femme au cours de l'allaitement. La prudence est recommandée chez les patients ayant des problèmes respiratoires.

Chez l'adulte, cette spécialité reste un médicament de première ou deuxième intention selon l'origine et l'intensité de la douleur⁴.

Chez l'enfant et l'adolescent de 12 à 18 ans, le paracétamol et les AINS doivent être privilégiés en première intention. Chez ces patients, la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS est un médicament de deuxième intention qui ne doit être utilisé selon les recommandations du PRAC que dans le cadre de douleurs aiguës, à la posologie minimale efficace et pendant la plus courte durée possible. Elle ne doit pas être utilisée chez les patients ayant subi une amygdalotomie et/ou adénoïdectomie ou connus pour être métaboliseurs ultra rapides.

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 07/01/2009 doivent 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.

► La spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important excepté pour l'enfant de moins de 12 ans, la femme allaitante, les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides, les patients ayant

³ Pour ces patients, la HAS a publié en février 2016 des recommandations sur les alternatives à la codéine dans la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant.

⁴ Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à sévères - Mise au point - Actualisation mai 2011 - Afssaps - SFR - SFETD

une fonction respiratoire altérée en particulier ceux âgés de moins de 18 ans ayant subi une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre du traitement d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, pour lesquels il est défavorable compte tenu du risque d'effets indésirables graves notamment de dépression respiratoire.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Chez l'adulte, cette spécialité reste un médicament de première ou deuxième intention. Chez l'enfant et l'adolescent de 12 à 18 ans, il s'agit d'un médicament de deuxième intention (cf.4.4).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PARACETAMOL CODEINE CRISTERS, comprimé effervescent sécable, reste important dans le nouveau périmètre du RCP qui exclut désormais l'enfant de moins de 12 ans, la femme allaitante, les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides, les patients ayant une fonction respiratoire altérée et en particulier les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de PARACETAMOL CODEINE CRISTERS, comprimé effervescent sécable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le nouveau périmètre précisé ci-dessus.

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

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

ANNEXE : Comparatif des RCP de la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
 Les ajouts sont indiqués **en caractères gras surlignés jaune**. Les déplacements d'informations sont indiqués **en caractères surlignés gris**. Les suppressions d'informations sont indiquées **en caractères bleu barré**.

RCP du 29/05/2009	RCP du 30/03/2016
4.1. Indications thérapeutiques Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée ou intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.	4.1. Indications thérapeutiques La codéine est indiquée chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).
4.2. Posologie et mode d'administration Cette présentation est RESERVEE A L'ADULTE et l'ENFANT à partir de 15 kg (soit environ 3 ans) . Posologie 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 . La dose quotidienne de codéine recommandée est d'environ 3 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises . Pour les adultes et les enfants dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans), la posologie est de 1 comprimé effervescent, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés effervescents en cas de douleur intense sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour . Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés effervescents par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés effervescents par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises.	4.2. Posologie et mode d'administration Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans . Posologie La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise. La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin. Adultes 1 comprimé effervescent, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés effervescents en cas de douleur intense sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour . Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés effervescents par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés effervescents par jour (posologie maximale) . Toutefois, la dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne de codéine ne doit pas dépasser 300 mg par jour.

ANNEXE : Comparatif des RCP de la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

Les ajouts sont indiqués **en caractères gras surlignés jaune**. Les déplacements d'informations sont indiqués **en caractères surlignés gris**. Les suppressions d'informations sont indiquées **en caractères bleu barré**.

~~Pour les enfants ayant un poids de 15 à 22 kg (environ de 3 à 6 ans), la posologie est d'un demi-comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 demi-comprimés effervescents par jour.~~

~~Pour les enfants ayant un poids de 23 à 30 kg (environ de 7 à 10 ans), la posologie est d'un demi-comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 demi-comprimés effervescents par jour.~~

Pour les enfants ayant un poids **de 31 à 44 kg (environ de 11 à 14 ans)**, la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour.**

Pour les enfants ayant un poids **de 45 à 50 kg (environ de 14 à 15 ans)**, la posologie est de 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de **4 heures**, **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour.**

Sujet âgé: la posologie initiale **sera** diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

pas dépasser 240 mg.

Population pédiatrique

Enfants âgés de moins de 12 ans

La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Enfants âgés de 12 à 18 ans

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 recommandée est :

- d'environ 60 mg/kg/jour de **paracétamol** à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures,
- d'environ 3 mg/kg/jour de **codéine** à répartir en 4 prises, **soit environ 0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures.**

Soit :

- **pour les enfants ayant un poids de 31 à 50 kg (de 12 à 15 ans environ)**, 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour,**
- **pour les enfants ayant un poids de plus de 50 kg (à partir d'environ 15 ans)**, 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de **6 heures, ou éventuellement 2 comprimés effervescents en cas de douleur sévère**, sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour.

Populations particulières

Sujet âgé

La posologie initiale **doit être** diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction

ANNEXE : Comparatif des RCP de la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

Les ajouts sont indiqués **en caractères gras surlignés jaune**. Les déplacements d'informations sont indiqués **en caractères surlignés gris**. Les suppressions d'informations sont indiquées **en caractères bleu barré**.

<u>Insuffisance rénale</u> En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol, en conséquence : • l'intervalle entre deux prises sera au minimum de <u>8 heures</u>, • une réduction de la dose sera envisagée, et une surveillance rapprochée de l'enfant sera mise en place. Doses maximales recommandées: voir rubrique 4.4.	de la tolérance et des besoins. <u>Insuffisance rénale</u> En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence : • l'intervalle entre deux prises sera au minimum de <u>8 heures</u>, • une réduction de la dose doit être envisagée, • chez l'enfant, une surveillance rapprochée doit être mise en place. <u>Autres</u> La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes : • adultes de moins de 50 kg, • insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, • alcoolisme chronique, • malnutrition chronique, • déshydratation. Doses maximales recommandées Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (voir rubrique 4.4). La dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg. La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder (voir rubrique 4.9) : • 80 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 37 kg, • 3 g par jour chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, • 4 g par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg.
---	---

ANNEXE : Comparatif des RCP de la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

Les ajouts sont indiqués **en caractères gras surlignés jaune**. Les déplacements d'informations sont indiqués **en caractères surlignés gris**. Les suppressions d'informations sont indiquées **en caractères bleu barré**.

<u>Fréquence d'administration</u> Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre: - chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures et d'au moins 4 heures; - chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum. <u>Mode d'administration</u> Voie orale. Les comprimés doivent être dissous dans un peu de liquide avant d'être administrés.	<u>Fréquence d'administration</u> Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur : - chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées d'au moins 6 heures, y compris la nuit ; - chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. <u>Mode d'administration</u> Voie orale. Les comprimés effervescents doivent être dissous dans un peu de liquide avant d'être administrés.
4.3. Contre-indications - Enfant de moins de 15 kg. <u>LIEES AU PARACETAMOL</u> - Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants. - Insuffisance hépatocellulaire. <u>LIEES A LA CODEINE</u> La codéine est contre-indiquée chez les insuffisants respiratoires quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépressur de la codéine sur les centres respiratoires. Asthme. - Hypersensibilité à la codéine. Au cours de l'allaitement en dehors d'une prise ponctuelle (voir rubrique 4.6).	4.3. Contre-indications - Enfant de moins de 12 ans. Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Liées au paracétamol - Hypersensibilité au paracétamol ou au chlorhydrate de propacétamol (prodrogue du paracétamol). - Insuffisance hépatocellulaire sévère. Liées à la codéine Hypersensibilité à la codéine. - Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépressur de la codéine sur les centres respiratoires. - Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6). Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdaléctomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4). Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-

ANNEXE : Comparatif des RCP de la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
 Les ajouts sont indiqués **en caractères gras surlignés jaune**. Les déplacements d'informations sont indiqués **en caractères surlignés gris**. Les suppressions d'informations sont indiquées **en caractères bleu barré**.

	rapides.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde</u> Ce médicament contient du paracétamol. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Chez l'adulte de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9). L'usage prolongé de fortes doses de codéine peut conduire à un état de dépendance. Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol. Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une <u>prescription médicale</u>. La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant: avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence. <u>Doses maximales recommandées:</u> La dose de codéine à ne pas dépasser chez l'enfant est de 1 mg/kg par prise et de 6 mg/kg par jour. Chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour (voir rubrique 4.9). Chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour (voir rubrique 4.9). Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9). En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est déconseillé en cas d'intolérance au fructose. Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 410 mg de	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> Pour éviter un risque de surdosage : • vérifier l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription, • respecter les doses maximales recommandées (voir rubrique 4.2). L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance. Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol. Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une <u>prescription médicale</u>. La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant : avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence. Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

ANNEXE : Comparatif des RCP de la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

Les ajouts sont indiqués **en caractères gras surlignés jaune**. Les déplacements d'informations sont indiqués **en caractères surlignés gris**. Les suppressions d'informations sont indiquées **en caractères bleu barré**.

sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Précautions d'emploi

LIEES A LA PRESENCE DE CODEINE

- l'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine;
- en cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension;
- chez le patient cholécystectomisé, la codéine 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.

En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Sujet âgé: diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins.

Précautions d'emploi

Sujet âgé : diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins **(voir rubrique 4.2)**.

Ce médicament contient 410 mg de sodium par comprimé effervescent, **équivalent à 21 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. La posologie quotidienne maximale de ce produit est équivalente à 164 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable a une teneur élevée en sodium ;** en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé.

Liées au paracétamol

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2)),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation (voir rubrique 4.2).

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

Liées à la codéine

L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine.

En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.

ANNEXE : Comparatif des RCP de la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

Les ajouts sont indiqués **en caractères gras surlignés jaune**. Les déplacements d'informations sont indiqués **en caractères surlignés gris**. Les suppressions d'informations sont indiquées **en caractères bleu barré**.

En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Chez le patient cholécystectomisé, la codéine 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.

Métabolisme CYP2D6

La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu.

Il est estimé que jusqu'à 7 % de la population caucasienne peut présenter ce déficit.

Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Ethiopiens	29 %
Afro-Américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du nord	1 % à 2 %

ANNEXE : Comparatif des RCP de la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

Les ajouts sont indiqués **en caractères gras surlignés jaune**. Les déplacements d'informations sont indiqués **en caractères surlignés gris**. Les suppressions d'informations sont indiquées ~~en caractères bleu barré~~.

	<u>Utilisation en post-opératoire chez les enfants</u> Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne des effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire entraîner le décès (voir rubrique 4.3). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées ; cependant des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine. <u>Enfants présentant une fonction respiratoire altérée</u> La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver des symptômes de la toxicité de la morphine.
4.8. Effets indésirables LIES AU PARACETAMOL Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont	4.8. Effets indésirables Les effets indésirables sont classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante : - Très fréquent ($\geq 1/10$) - Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) - Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) - Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) - Très rare ($< 1/10\ 000$) - Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) LIES AU PARACETAMOL <u>Affections du système immunitaire</u> - Rares : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique,

ANNEXE : Comparatif des RCP de la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

Les ajouts sont indiqués **en caractères gras surlignés jaune**. Les déplacements d'informations sont indiqués **en caractères surlignés gris**. Les suppressions d'informations sont indiquées **en caractères bleu barré**.

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. <u>LIES A LA CODEINE</u> <u>Aux doses thérapeutiques</u>, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et plus modérés. Possibilité de: o sédation, euphorie, dysphorie, o myosis, rétention urinaire, - o réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash), - o constipation, nausées, vomissements, - o somnolence, états vertigineux, - o bronchospasme, dépression respiratoires (voir rubrique 4.3), - syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés. <u>Aux doses supratherapeutiques</u>: il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.	œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Très rares : réactions cutanées sévères. <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> - Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie. <u>LIES A LA CODEINE</u> <u>Aux doses thérapeutiques</u>, les effets indésirables de la codéine sont de même type que ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et plus modérés. <u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements. <u>Affections hépatobiliaires</u> Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés. <u>Affections du système nerveux</u> Fréquence indéterminée : somnolence, états vertigineux. <u>Affections du système immunitaire</u> Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash) <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique 4.3). Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique 4.6).
---	--

ANNEXE : Comparatif des RCP de la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

Les ajouts sont indiqués **en caractères gras surlignés jaune**. Les déplacements d'informations sont indiqués en caractères surlignés gris. Les suppressions d'informations sont indiquées ~~en caractères bleu barré~~.

	<u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> • 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.
--	---