

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 novembre 2017

*paracétamol, phosphate de codéine hémihydraté***PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg, comprimé sécable**

B/16 (CIP : 34009 357 700 7 3)

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

B/16 (CIP : 34009 362 894 0 6)

Laboratoire ARROW GENERIQUES

Code ATC	N02BE51 (association fixe d'antalgiques et d'antipyrétiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 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). » « PARACETAMOL CODEINE ARROW 500 mg/30 mg est indiqué 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	<p>Date initiale (procédure nationale) :</p> <ul style="list-style-type: none">- 400 mg/20 mg, comprimé sécable : 2 octobre 2001- 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable : 24 novembre 2003 <p>Rectificatif du 22 mai 2013 faisant suite à l'harmonisation de l'information médicale des produits à base de paracétamol et codéine portant sur les sections 4.4 (Mises en garde et précautions d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables) du RCP, cf. tableau en annexe.</p> <p>Rectificatifs du 25 avril 2017 suite à l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur les spécialités à base de codéine.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I : 400 mg/20 mg ¹ et 500 mg/30 mg.
Classification ATC	2016 N Système nerveux N02 Analgésiques N02B Autres analgésiques et antipyrétiques N02BE Anilides N02BE51 Paracétamol en association sauf aux psycholéptiques

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 21/04/2012.

Dans le dernier avis de renouvellement du 18 juillet 2012, la Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était important dans l'indication de l'AMM.

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 présent avis a été harmonisé avec ceux des rendus par la Commission en septembre 2016 et en janvier 2017 pour les autres spécialités à base de codéine à visée antalgique pour prendre en compte les nouvelles restrictions d'utilisation de ces spécialités.

De plus, compte tenu d'un usage détourné des spécialités contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine par certains adolescents, le ministère de la santé a décidé d'imposer une prescription médicale pour la délivrance de ces médicaments (arrêté du 12 juillet 2017).

¹ Nouvelles conditions de prescription et de délivrance suite à l'arrêté du 12 juillet 2017, initialement le dosage à 400 mg/20 mg était en prescription médicale facultative. Désormais comme le 500 mg/30 mg, il est en prescription médicale obligatoire.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 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).

La rubrique « indication » a été modifiée suite à la publication le 13 juin 2013 des conclusions relatives à la réévaluation des spécialités à base de codéine à visée antalgique chez l'enfant par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee).

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 a fourni le dernier rapport de pharmacovigilance disponible couvrant la période du 22 juillet 2006 au 31 mai 2009.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission en juillet 2012, des modifications ont été apportées aux RCP de ces spécialités le 22 mai 2013 concernant les rubriques « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « effets indésirables ». Ces modifications ont été effectuées dans le cadre de l'harmonisation de l'information médicale des produits à base de paracétamol et de codéine.

Depuis, d'autres modifications plus substantielles ont été validées par l'ANSM le 25 avril 2017. 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'enfant² 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, les antalgiques contenant de la codéine sont contre-indiqués chez :

- **l'enfant de moins de 12 ans,**
- **-les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil,**

² 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.

- chez les personnes connues pour convertir rapidement la codéine en morphine (métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6)³ et,
- chez la femme 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.

De plus, le PRAC a aussi recommandé **la prudence vis-à-vis de la sous-population ayant des troubles respiratoires.**

L'ensemble des modifications apportées au RCP sont présentées en annexe dans les tableaux comparatifs 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 seront apportées au RCP afin d'intégrer cette information dans la rubrique effets indésirables: « très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportées ». Cette modification est en attente de l'ANSM.

► **Un usage détourné des spécialités à base de paracétamol et de codéine a été rapporté.**

L'ANSM a constaté une augmentation des abus et des détournements de leur usage notamment par certains adolescents avec des intoxications rapportées. En 2017, 5 cas d'intoxications graves dont 2 décès d'adolescents ont été signalés. **Désormais une prescription médicale est obligatoire** pour obtenir les spécialités PARACETAMOL CODEINE ARROW quel que soit le dosage en codéine de la spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies, les spécialités PARACETAMOL CODEINE ARROW ne sont pas suffisamment prescrites en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18/07/2012, la place des spécialités PARACETAMOL CODEINE ARROW dans la stratégie thérapeutique a été modifiée (cf. 5.2).

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 ARROW ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans⁴, les personnes connues pour convertir rapidement la codéine en morphine et la

³ 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.

⁴ 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.

femme au cours de l'allaitement. La prudence est recommandée chez les patients ayant des problèmes respiratoires.

Chez l'adulte, ces spécialités restent des médicaments de première ou deuxième intention selon l'origine et l'intensité de la douleur⁵.

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 ARROW est un médicament de deuxième intention qui ne doit être utilisée 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 amygdalectomie et/ou adénoïdectomie ou connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6.

Compte tenu du risque d'usage détourné de ces spécialités, il est rappelé aux professionnels de santé d'être particulièrement vigilants face à toute demande de médicaments contenant de la codéine qui leur semblerait suspecte et émanant en particulier de jeunes adultes ou d'adolescents.

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 18/07/2012 doivent être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Toute douleur impose à la fois la recherche et le traitement de sa cause. Les douleurs modérées à intenses peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

► Les spécialités PARACETAMOL CODEINE ARROW entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Leur rapport efficacité/effets indésirables est important excepté pour l'enfant de moins de 12 ans (seul le dosage à 500 mg/30 mg actuellement indiqué dans cette tranche d'âge est concerné), la femme allaitante, les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6, les patients ayant 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, ces spécialités sont des médicaments de première et deuxième intention selon l'origine et l'intensité de la douleur.

Chez l'enfant et l'adolescent de 12 à 18 ans, il s'agit d'un médicament de deuxième intention (cf.5.4).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités PARACETAMOL CODEINE ARROW 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

⁵ Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à sévères - Mise au point - Actualisation mai 2011 - Afssaps - SFR - SFETD

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 ARROW sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le nouveau périmètre précisé ci-dessus.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés 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.

06 ANNEXE 1 : MODIFICATION DU RCP PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 MG/20 MG EN DATE DU 25/04/2017

RCP du 22.05.2013	RCP du 25.04.2017
<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 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).</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>RÉSERVÉ À L'ADULTE (A PARTIR DE 15 ANS).</p> <p><u>Posologie</u></p> <p>1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense sans dépasser 6 comprimés par jour.</p> <p>La posologie quotidienne maximale de paracétamol est de 3 g.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'adolescent à partir de 15 ans.</p> <p><u>Posologie</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Adultes</p> <p>1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense sans dépasser 6 comprimés par jour.</p> <p>Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés par jour (posologie maximale).</p> <p>Toutefois, la dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p><u>Enfants âgés de moins de 12 ans</u></p>

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.

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.

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 15 ans

PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg n'est pas indiqué chez les enfants de 12 à 15 ans.

Adolescents âgés de 15 à 18 ans

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.

Il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'adolescent** et donc de choisir une présentation adaptée :

- **Entre 31 à 50 kg** : 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés par jour**.
- **Plus de 50 kg** : 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur sévère, **sans dépasser 6 comprimés** 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 de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale

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 8 heures,
- une réduction de la dose doit être envisagée,
- chez l'enfant, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

Autres

<p>Les prises doivent être espacées de préférence de 6 heures et au minimum de 4 heures. (...)</p>	<p>La dose <u>totale</u> quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adultes de moins de 50 kg, • insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, • alcoolisme chronique, • malnutrition chronique, • déshydratation. <p>Doses maximales recommandées</p> <p>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).</p> <p>La dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg.</p> <p>La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder (voir rubrique 4.9) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg/kg/jour chez l'adolescent de moins de 37 kg, • 3 g par jour chez l'adolescent de 38 kg à 50 kg, • 4 g par jour chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg. <p>Fréquence d'administration :</p> <p>Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez l'adulte et l'adolescent, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. <p>(...)</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Ce médicament est CONTRE-INDIQUE en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament, • insuffisance hépatocellulaire, • asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence de codéine), • en dehors d'une prise ponctuelle, pendant l'allaitement (cf. 4.6 Grossesse et allaitement), • association aux agonistes-antagonistes morphiniques ; buprénorphine, nalbuphine, pentazocine (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). <p>Ce médicament est GÉNÉRALEMENT DÉCONSEILLÉ en association avec l'alcool</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfant de moins de 12 ans. • Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. <p>Liées au paracétamol :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité au paracétamol. • Insuffisance hépatocellulaire sévère. <p>Liées à la codéine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

<p>ou des médicaments contenant de l'alcool (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6). • 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 (voir rubrique 4.4). • Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (voir rubrique 4.4).
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u></p> <p>Ce médicament contient du paracétamol. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.</p> <p>L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.</p> <p>Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol.</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et galactose ou de déficit en lactase.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>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.</p> <p>Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • poids < 50 kg • insuffisance hépatocellulaire légère à modérée 	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciale</u></p> <p>Pour éviter un risque de surdosage :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.</p> <p>Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol.</p> <p>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>.</p> <p>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.</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p><u>Précautions d'emploi</u></p> <p>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).</p> <p><u>Liées au paracétamol :</u></p> <p>Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • poids < 50 kg, • insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, • insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min (voir

- insuffisance rénale (voir rubrique 4.2 et 5.2),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation

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

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;

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.

Insuffisance rénale : (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), augmenter l'intervalle entre les prises (minimum 8 heures).

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.

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 %

Utilisation en post-opératoire chez les enfants

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.

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

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 les symptômes de la toxicité de la morphine.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Liées au paracétamol

Interactions avec les examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'uricémie par la méthode à l'acide phosphotungstique, et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

LIEES AU PARACETAMOL

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anti vitamines K

Risque d'augmentation de l'effet de l'anti vitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anti vitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Interactions avec les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Liées à la codéine

Association contre indiquée :

+ Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)
Diminution de l'efficacité de la codéine par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Association déconseillée :

Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la codéine.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
Eviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :

+ Barbituriques, benzodiazépines, autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution)

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Autres dépresseurs du SNC (autres analgésiques morphiniques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, antihypertenseurs centraux, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques, thalidomide, baclofène)

Majoration de la dépression centrale.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin quel que soit le terme, mais son utilisation chronique doit être

LIEES A LA CODEINE

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la codéine.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
Eviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

+ Agonistes-antagonistes morphiniques : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Morphiniques antagonistes partiels

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte

+ Barbituriques, benzodiazépines, autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution)

Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques

Majoration de la dépression centrale.
L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible, pendant

évitée.

(...)

Données concernant le paracétamol

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation aux posologies usuelles du paracétamol.

Données concernant la codéine

En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Allaitement

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel. Quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses supra-thérapeutiques. En conséquence, en dehors d'une prise ponctuelle, ce médicament est contre indiqué pendant l'allaitement (cf. 4.3 Contre-indications).

la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée.

(...)

Lié au paracétamol :

En clinique les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles.

Lié à la codéine :

En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Allaitement

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel. La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine. A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (sommolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.

Fertilité

Lié au paracétamol :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement. Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

Lié à la codéine :

	Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle.
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Liés au paracétamol</u></p> <p>Quelques rares cas d'accidents allergiques se manifestent par de simples rashes cutanés avec érythème ou urticaire et nécessitent l'arrêt du traitement.</p> <p>De très exceptionnels cas de thrombopénies ont été signalés.</p> <p><u>Liés à la codéine</u></p> <p>Aux doses thérapeutiques les effets indésirables de la codéine sont modérés.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les effets indésirables sont classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante :</p> <p>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)</p> <p>LIES AU PARACETAMOL</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rares : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Très rares : réactions cutanées sévères. <p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie. <p>LIES A LA CODEINE</p> <p><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 modérés.</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements. <p><u>Affections hépatobiliaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aiguë de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomies.

<p>Possibilité de constipation, nausées, vomissements, somnolence, états vertigineux, réactions cutanées allergiques, bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique 4.3).</p> <p>Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.</p>	<p><u>Affections du système nerveux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence indéterminée : somnolence, états vertigineux. <p><u>Affections du système immunitaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash). <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique 4.3). <p>Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique 4.6).</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>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.</p>
<p>4.9. Surdosage</p> <p><u>LIE A LA CODEINE</u></p> <p><u>Symptomatologie</u></p> <p><u>Chez l'adulte</u>: dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare) <u>Chez l'enfant</u> (seuil toxique: 2 mg/kg en prise unique): bradypnée, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération; flush et œdème du visage, éruption urticarienne, rétention d'urine.</p> <p><u>Conduite à tenir</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Assistance respiratoire • Naloxone 	<p>4.9. Surdosage</p> <p><u>SURDOSAGE EN CODEINE :</u></p> <p>Signes chez l'adulte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare). <p>Signes chez l'enfant (seuil toxique: 2 mg/kg en prise unique):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire. <p>Conduite d'urgence:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter le traitement, • Assistance respiratoire,

<p><u>LIE AU PARACETAMOL</u></p> <p>L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle.</p> <p><i>Symptomatologie</i></p> <p>(...)</p> <p><i>Conduite à tenir</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfert immédiat en milieu hospitalier • Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol. • Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique • Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure. • Traitement symptomatique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administration de naloxone. <p><u>SURDOSAGE AU PARACETAMOL :</u></p> <p>Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, <u>chez les jeunes enfants</u>, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.</p> <p>Symptômes</p> <p>(...)</p> <p>Conduite d'urgence</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter le traitement, • Transfert immédiat en milieu hospitalier, • Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol, • Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique, • Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure, • Traitement symptomatique.
<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>AUTRE ANALGESIQUE ET ANTIPYRETIQUE, code ATC : N02BE51. (N : système nerveux central)</p> <p>Association de deux principes actifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracétamol : antalgique périphérique, antipyrétique, • Codéine phosphate hémihydraté : antalgique opioïde. <p>L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.</p>	<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES, code ATC : N02BE51.</p> <p>Association de deux principes actifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • paracétamol : antalgique, antipyrétique. Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique, • codéine phosphate hémihydraté : antalgique opioïde. <p>L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.</p> <p>La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est du à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu' elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol a montré son efficacité dans le traitement des douleurs nociceptives.</p>
<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p>

<p>(...)</p> <p><u>Variations physiopathologiques:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sujet âgé: la capacité de conjugaison n'est pas modifiée; • insuffisance rénale: en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. <p>CODEINE</p> <p><u>Absorption:</u> La codéine est absorbée assez rapidement au niveau intestinal.</p> <p><u>Distribution:</u> La concentration plasmatique maximale est atteinte en 60 minutes.</p> <p>Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte)</p> <p><u>Métabolisme / Elimination:</u> La codéine et ses sels sont métabolisés au niveau du foie et sont excrétés par voie urinaire sous forme inactive composée essentiellement de dérivés glycoconjugués. Ils ont peu d'affinité pour les récepteurs opioïdes. La codéine et ses sels traversent le placenta et diffusent dans le lait maternel.</p>	<p>(...)</p> <p><u>Variations physiopathologiques:</u></p> <p>Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.</p> <p>Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.</p> <p>CODEINE</p> <p>Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 - 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6- glucuronide, la morphine et la norcodéine.</p> <p>L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi-intégralement par voie rénale (85 - 90 %), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants: environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 - 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.</p>
<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Sans objet.</p>	<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine.</p> <p>Lié au paracétamol:</p> <p>Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.</p> <p>A forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal ; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence.</p> <p>Lié à la codéine:</p> <p>Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.</p> <p>A dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal.</p> <p>Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.</p>

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.

Délivrance limitée à une boîte sauf prescription médicale.

07 ANNEXE 2 : MODIFICATION DU RCP PARACETAMOL CODEINE ARROW 500 MG/30 MG EN DATE DU 25/04/2017

N'est présenté ici que ce qui diffère par rapport aux modifications de RCP de PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg en date du 25/04/2017

RCP du 22.05.2013	RCP du 25.04.2017
<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>PARACETAMOL CODEINE ARROW est indiqué 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).</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 15 kg (soit environ 3 ans).</p> <p>Posologie</p> <p>Chez l'adulte : 1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense sans dépasser 6 comprimés par jour.</p> <p>la posologie quotidienne maximale de paracétamol est de 3 g. Les prises doivent être espacées de préférence de 6 heures et au minimum de 4 heures.</p> <p>Chez l'enfant : Chez l'enfant, il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant. 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.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 12 ans.</p> <p>Posologie</p> <p>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.</p> <p>Adultes</p> <p>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 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 maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p><u>Enfants âgés de moins de 12 ans</u> 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).</p> <p><u>Enfants âgés de 12 à 18 ans</u></p>

La dose quotidienne de codéine recommandée est d'environ 3 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises.

- Pour les enfants ayant un poids de 15 à 22 kg (environ de 3 à 6 ans), la posologie est d'un demi-comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 demi-comprimés 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 par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 demi-comprimés 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 par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 comprimés 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 par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 comprimés par jour.
- Chez l'enfant de plus de 50 kg (à partir d'environ 15 ans), la posologie est de 1 comprimé, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur sévère, sans dépasser 6 comprimés par jour. Les prises doivent être espacées de préférence de 6 heures et au minimum de 4 heures.

Doses maximales recommandées :

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.

La dose totale de paracétamol ne devrait pas dépasser 80 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 37 kg et 3 g par jour chez l'adulte ou le grand-enfant au-delà de 38 kg.

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.

Insuffisance rénale :

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 8 heures,
- Une réduction de la dose sera envisagée,
- Et une surveillance rapprochée de l'enfant sera mise en place.

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.

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.

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 :

- **Entre 31 à 50 kg** (de 12 à 15 ans environ) : 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés effervescents** par jour.
- **Enfants 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 minimum, ou éventuellement 2 comprimés effervescents en cas de douleur sévère, **sans dépasser 6 comprimés effervescents** par jour.

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**.

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 de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale

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 8 heures,
- une réduction de la dose doit être envisagée,
- chez l'enfant, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

Autres

La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/j) dans les situations suivantes:

<p><u>Fréquence d'administration :</u> Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures. <p><u>Mode d'administration</u> (...)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • adultes de moins de 50 kg, • insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, • alcoolisme chronique, • malnutrition chronique, • déshydratation. <p><u>Fréquence d'administration :</u> Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées d'au moins 6 heures, y compris la nuit ; • chez l'adulte et l'adolescent, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. <p><u>Mode d'administration</u> (...)</p>
<p>4.3. Contre-indications (...)</p>	<p>4.3. Contre-indications (...)</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciales</u> Ce médicament contient du paracétamol. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.</p> <p>(...) En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre indiqué en cas d'intolérance au fructose.</p> <p><u>Précautions d'emploi</u> 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. Le benzoate de sodium contenu dans ce produit est un irritant léger pour la peau, les yeux et les muqueuses. Il peut augmenter le risque d'ictère chez le nouveau-né. Ce médicament contient 410 mg de sodium par comprimé : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.</p> <p>Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • poids < 50 kg • insuffisance hépatocellulaire légère a modérée • insuffisance rénale (voir rubrique 4.2 et 5.2), 	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Mises en garde spéciale</u> Pour éviter un risque de surdosage :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>(...) Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).</p> <p><u>Précautions d'emploi</u> 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 ARROW 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable a une teneur élevée en sodium ; en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé.</p> <p><u>Liées au paracétamol :</u> Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • poids < 50 kg, • insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, • insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min (voir

<ul style="list-style-type: none"> • alcoolisme chronique, • malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), • déshydratation <p>En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement. (...)</p>	<p>rubriques 4.2 et 5.2)),</p> <ul style="list-style-type: none"> • alcoolisme chronique, • malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), • déshydratation (voir rubrique 4.2). <p>En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement. (voir RCP 400mg/20mg)</p>
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions (voir modifications RCP 400mg/20mg)
4.6. Grossesse et allaitement	4.6. Fertilité, grossesse et allaitement (voir modifications RCP 400mg/20mg)
4.8 Effets indésirables	4.8. Effets indésirables (voir modifications RCP 400mg/20mg)
4.9. Surdosage	4.9. Surdosage (voir modifications RCP 400mg/20mg)
5.1. Propriétés pharmacodynamiques	5.1. Propriétés pharmacodynamiques (voir modifications RCP 400mg/20mg)
5.2. Propriétés pharmacocinétiques	5.2. Propriétés pharmacocinétiques (voir modifications RCP 400mg/20mg)
5.3. Données de sécurité préclinique	5.3. Données de sécurité préclinique (voir modifications RCP 400mg/20mg)
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Médicament non soumis à prescription médicale.	CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE (voir modifications RCP 400mg/20mg)