

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

paracétamol/phosphate de codéine

**KLIPAL 300 mg/25 mg et
600 mg/50 mg,****comprimé****Modification des conditions de l'inscription****Adopté par la Commission de la transparence le 12 juillet 2023**

- Douleur, association paracétamol/codéine
- Adulte / Adolescent (≥ 15 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'indication de l'AMM.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modification de RCP
Précision sur le contexte de la demande	Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités KLIPAL 300 mg/25 mg et KLIPAL 600 mg/50 mg (paracétamol, phosphate de codéine).
DCI (code ATC) Présentations concernées*	paracétamol, phosphate de codéine (N02BE51) KLIPAL 300 mg/25 mg, comprimé – plaquette(s) PVC-Aluminium de 16 comprimé(s) (CIP : 34009 302 048 7 0) KLIPAL 600 mg/50 mg, comprimé – plaquette(s) PVC-Aluminium de 12 comprimé(s) (CIP : 34009 302 048 8 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PIERRE FABRE MEDICAMENT (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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) »
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 17/04/2020 Date des rectificatifs et teneur : 13 juillet 2022 et 6 décembre 2022 (cf. paragraphe 2) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 12 juillet 2023

2. Compléments d'information

➔ Modifications apportées au RCP

Les principales modifications apportées au RCP (ampliements d'AMM en date du 13 juillet 2022 et du 06 décembre 2022) sont mentionnées ci-dessous (textes ajoutés) :

– 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales :

Dépendance, abus et mésusage

KLIPAL contient de la codéine, dont l'utilisation régulière ou prolongée peut entraîner une dépendance psychologique et physique. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'abus et/ou de dépendance (notamment aux médicaments et à l'alcool) ou de maladie mentale (par ex. dépression majeure). Tout abus ou mésusage peut entraîner un surdosage et/ou le décès (voir rubrique 4.9 du RCP).

Précautions d'emploi :

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline en raison d'un risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de septicémie, de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux qui utilisent des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.

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

+ Flucloxacilline

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, car la prise simultanée a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4 du RCP).

– 4.8. Effets indésirables

Liés à la codéine

L'utilisation prolongée entraîne un risque de dépendance médicamenteuse (voir rubrique 4.4 du RCP).

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur (voir aussi ci-dessous les Affections générales et anomalies liées au site d'administration, et la rubrique 4.6 du RCP).

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 29 juin 2022).

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de KLIPAL sont nombreux et comprennent des spécialités princeps et génériques. Ce sont les autres présentations actuellement remboursables à base de l'association paracétamol/codéine ainsi que les autres antalgiques recommandés dans l'indication de l'AMM de KLIPAL.

3.2 Service Médical Rendu

- ➔ Toute douleur impose à la fois la recherche et le traitement de sa cause. Les douleurs d'intensité modérée peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'indication de l'AMM excepté dans les populations suivantes pour lesquels il est défavorable compte tenu du risque d'effets indésirables graves notamment de dépression respiratoire : l'enfant de moins de 12 ans, 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.

- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- Chez l'adulte, KLIPAL est un médicament de première ou de deuxième intention. Chez l'adolescent âgé de plus 15 ans, il s'agit d'un médicament de deuxième intention.

→ Intérêt de santé publique

KLIPAL (paracétamol, phosphate de codéine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par KLIPAL (paracétamol/phosphate de codéine) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

3.4 Population cible

Sans objet

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ 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 aux autres présentations KLIPAL CODEINE, 300 mg/25 mg, comprimé (B/16, CIP : 34009 556 954 9 3), KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg, comprimé (B/12 CIP : 34009 556 954 9 3) et KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg, comprimé B/100 (CIP : 34009 556 954 9 3).