



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

paracétamol, phosphate de codéine hémihydraté

ALGISEDAL, comprimé

B/16 (CIP : 34009 333 190 9 0)

Laboratoire MEDA PHARMA

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	« Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans. Douleurs modérées ou intenses ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 28/08/1990 (procédure nationale) Rectificatif le 24/04/2013. Rectificatifs en cours soumis à l'ANSM en date du : <ul style="list-style-type: none">- 25/02/2013 (schéma commun des spécialités à base de paracétamol et Interactions médicamenteuses)- 26/09/2013 suite à l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur les spécialités à base de codéine.- 13/08/2014 (signaux d'effets indésirables graves cutanés)- 16/03/2015 (réaction anaphylactique et pancréatite dans la rubrique Effets indésirables du RCP)- 08/01/2016 (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale
Classification ATC	2016 N Système nerveux N02 Analgésiques N02A Opioïdes N02AA Alcaloïdes naturels de l'opium N02AA59 Codéine en association

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 14/12/2011, la Commission a considéré que le SMR de ALGISEDAL 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

«Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans. Douleurs modérées ou intenses ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques.»

La rubrique « indication » est en cours de modification par l'ANSM 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 » est aussi en cours de modification.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2012. Ces données ont permis de mettre en évidence un nouveau cas de pancréatite et un cas grave d'acidose métabolique.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP sont en cours de validation à l'ANSM. 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, 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,**
- **chez les personnes connues pour convertir rapidement la codéine en morphine (métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6)² et,**
- **chez la femme au cours de l'allaitement.**

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.

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.**

Afin d'intégrer ces nouvelles restrictions d'utilisation de la codéine chez l'enfant, les RCP sont en cours de modification par l'ANSM.

A la date de rédaction de ce document, ces modifications sont en attente de l'ANSM depuis 2013.

► 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 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-EPPM (cumul mobile printemps 2016), ALGISEDAL a fait l'objet d'environ 30 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 14/12/2011, la place d'ALGISEDAL 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 d'ALGISEDAL 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 ALGISEDAL 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

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

doit pas être utilisée chez les patients ayant subi une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie ou connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6.

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 14/12/2011 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 ALGISEDAL 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 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 restent 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 ALGISEDAL, comprimé, reste important dans l'indication de l'AMM à l'exception des populations suivantes pour lesquelles il devient insuffisant :

- l'enfant de moins de 12 ans,
- la femme allaitante,
- les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6,
- 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 d'ALGISEDAL, comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM à l'exception des populations suivantes pour lesquelles elle donne un avis défavorable :

- l'enfant de moins de 12 ans,
- la femme allaitante,
- les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6,
- les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

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

▶ **Conditionnement**

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.

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES		
<p>Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans.</p> <p>Douleurs modérées ou intenses ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques.</p>	<p>Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 à partir de 12 ans.</p> <p>Douleurs modérées ou intenses ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques.</p> <p>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).</p>	
4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION		
<p>Adulte à partir de 15 ans: 1 à 2 comprimés selon la sévérité de la douleur, 1 à 3 fois par jour, avec un grand verre d'eau.</p> <p>Les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures.</p>	<p><u>Voie orale.</u></p> <p>Adulte à partir de 15 ans: 1 à 2 comprimés selon la sévérité de la douleur, 1 à 3 fois par jour, avec un grand verre d'eau.</p> <p>Les prises doivent être espacées <u>de préférence de 6 heures et au minimum de d'au moins</u> 4 heures.</p> <p><u>Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour (soit 6 comprimés par jour).</u></p>	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/mn), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures.	<p><u>Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g de paracétamol par jour (soit 8 comprimés par jour).</u></p> <p><u>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.</u></p> <p>En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/mn), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures.</p> <p>Enfant à partir de 12 ans (de plus de 41 kg environ) : la posologie est d'un comprimé, à renouveler si besoin de préférence au bout de 6 heures et d'au moins 4 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur sévère, sans dépasser 6 comprimés par jour.</p> <p>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 doit pas dépasser 3 g par jour chez l'enfant au-delà de 38 kg.</p> <p>La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux</p>	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
	patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin	
4.3. CONTRE-INDICATIONS		
<ul style="list-style-type: none"> • Enfants de moins de 15 ans. • Hypersensibilité à l'un des excipients. • <u>Liées au paracétamol</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypersensibilité au paracétamol. ○ Insuffisance hépatocellulaire. • <u>Liées à la codéine</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. ○ Hypersensibilité à la codéine. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants de moins de 15 12 ans. • Hypersensibilité à l'un des excipients, mentionnés à la rubrique 6.1. • <u>Liées au paracétamol</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypersensibilité au paracétamol. ○ Insuffisance hépatocellulaire. • <u>Liées à la codéine</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. ○ Hypersensibilité à la codéine. ○ Chez tous les patients de 0 à 18 les enfants de plus de 12 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'événement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4). 	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
	<ul style="list-style-type: none">o Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).o Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides.	
4.4 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI		
<p>Mises en garde spéciales L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.</p> <p>L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.</p>	<p>Mises en garde spéciales <u>L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.</u></p> <p>L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.</p> <p><u>Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg (à partir d'environ 15 ans), LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9).</u></p>	
<p>Précautions d'emploi Liées à la présence de codéine:</p> <ul style="list-style-type: none">· 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	<p>Précautions d'emploi Liées à la présence de codéine:</p> <ul style="list-style-type: none">· 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	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
hypertension.	<p>hypertension₂.</p> <p><u>. 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.</u></p> <p><u>. En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.</u></p> <p>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.</p>	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires																
	<p>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.</p> <p>Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous:</p> <table border="1"><thead><tr><th>Population</th><th>Prévalence %</th></tr></thead><tbody><tr><td>Africains/Ethiopiens</td><td>29%</td></tr><tr><td>Afro-Américains</td><td>3.4% à 6.5%</td></tr><tr><td>Asiatiques</td><td>1.2% à 2%</td></tr><tr><td>Caucasiens</td><td>3.6% à 6.5%</td></tr><tr><td> Grecs</td><td>6.0%</td></tr><tr><td>Hongrois</td><td>1.9%</td></tr><tr><td>Européens du nord</td><td>1%-2%</td></tr></tbody></table> <p><u>Utilisation en post-opératoire chez les enfants</u> Des cas publiés dans la littérature ont montré que la</p>	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%-2%	
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%-2%																	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
	<p>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.</p> <p><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 les symptômes de la toxicité de la morphine.</p>	
4.5 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS		
	<p><u>LIEES AU PARACETAMOL</u> Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p>	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
<p>Interactions avec les examens paracliniques: la prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique, et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-péroxydase.</p>	<p>+ Antivitamines K <u>Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/jour) pendant au moins 4 jours.</u> <u>Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.</u></p> <p>+ Colestyramine <u>La prise de colestyramine peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité, d'autres médicaments pris simultanément.</u> <u>D'une façon générale, la prise de colestyramine devrait donc être réalisée à distance de celle des autres médicaments, en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.</u></p> <p>Interactions avec les examens paracliniques: la prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique, et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-péroxydase.</p> <p>LIEES A LA CODEINE Associations déconseillées</p>	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
	<p>+ <u>Morphiniques agonistes-antagonistes (buprenorphine, nalbuphine, pentazocine)</u> Diminution de l'effet antalgique ou antitussif du morphinique, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.</p> <p>+ <u>Naltrexone</u> Risque de diminution de l'effet antalgique.</p> <p>+ <u>Consommation d'alcool</u> Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.</p> <p>Associations à prendre en compte</p> <p>+ <u>Médicaments sédatifs</u> Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les</p>	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
	<p><u>benzodiazépines par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, timipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.</u></p> <p><u>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</u></p> <p><u>+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, pethidine, phenoperidine, remifentanyl, sufentanyl, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine), barbituriques, benzodiazépines et apparentés, méthadone.</u></p> <p><u>Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.</u></p> <p><u>La codéine peut interagir avec d'autres médicaments sérotoninergiques comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les inhibiteurs sélectifs</u></p>	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
	<u>de la recapture de sérotonine (ISRS), et provoquer un syndrome sérotoninergique.</u>	
4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT	4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT	
<u>Grossesse</u> Bien qu'une étude prospective américaine ait suggéré l'association entre codéine et malformations mineures, à ce jour, aucun travail n'a confirmé les résultats de cette étude. Cependant, par prudence, il est préférable de ne pas utiliser la codéine pendant le premier trimestre de la grossesse.	<u>Grossesse</u> Bien qu'une étude prospective américaine ait suggéré l'association entre codéine et malformations mineures, à ce jour, aucun travail n'a confirmé les résultats de cette étude. Cependant, par prudence, il est préférable de ne pas utiliser la codéine pendant le premier trimestre de la grossesse.	
<u>Allaitement</u> Par prudence, éviter l'administration pendant l'allaitement (quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ayant été décrits chez les nourrissons après ingestion, par les mères, de codéine à des doses suprathérapeutiques).	<u>Allaitement</u> Par prudence, éviter l'administration pendant l'allaitement (quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ayant été décrits chez les nourrissons après ingestion, par les mères, de codéine à des doses suprathérapeutiques). La codéine ne doit pas être utilisée durant l'allaitement (voir rubrique 4.3). A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
	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 lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant qui peuvent être fatals.	
4.8. EFFETS INDESIRABLES		
<ul style="list-style-type: none"> Quelques rares cas d'accidents allergiques se manifestent le plus souvent par de simples rashes cutanés avec érythème ou urticaire et nécessitent l'arrêt du traitement. De très exceptionnels cas de thrombopénies ont été signalés. <p>Liés à la codéine :</p> <ul style="list-style-type: none"> Les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais, aux doses thérapeutiques, plus rares et plus modérés, possibilité de : 	<ul style="list-style-type: none"> Quelques rares cas d'accidents allergiques se manifestent le plus souvent par de simples rashes cutanés avec érythème ou urticaire et nécessitent l'arrêt du traitement. De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés. De très exceptionnels cas de thrombopénies ont été signalés. Fréquence inconnue : pancréatite. <p>Liés à la codéine :</p> <p>Les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais, aux doses thérapeutiques, plus rares et plus modérés, possibilité de :</p>	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
<ul style="list-style-type: none">o constipation,o somnolence,o états vertigineux,o nausées, vomissements,o bronchospasme, réactions cutanées allergiques,o dépression respiratoire.o Risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal qui a été observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère toxicomane.	<ul style="list-style-type: none">o constipation,o somnolence,o états vertigineux,o nausées, vomissements,o bronchospasme, réactions cutanées allergiques,o dépression respiratoire. <p>Risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal qui a été observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère toxicomane.</p> <p>De rares cas de réaction anaphylactique ont été rapportés avec l'utilisation de codéine.</p> <p><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.</p>	

4.9 SURDOSAGE

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfique/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours) se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
<p><u>Symptômes de surdosage au paracétamol</u> Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissant généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage à partir de 10 g de paracétamol (150 mg/kg de poids corporel chez l'enfant) peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.</p> <p><u>Conduite d'urgence:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · transfert immédiat en milieu hospitalier, · évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, · avant de commencer le traitement, prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique du paracétamol. · le traitement du surdosage comprend l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N- 	<p><u>Symptômes de surdosage au paracétamol</u> Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissant généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et (150 mg/kg de poids corporel chez l'enfant en une seule prise), peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.</p> <p><u>Conduite d'urgence:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · transfert immédiat en milieu hospitalier, · évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique, · avant de commencer le traitement, prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol. le traitement du surdosage comprend l'administration 	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
<p>acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale, si possible <u>avant</u> la dixième heure.</p> <p>Symptômes de surdosage en codéine <i>Signes chez l'adulte:</i> · dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare). <i>Signes chez l'enfant: (seuil toxique: 2 mg/kg en prise unique):</i> · ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération: "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire. <i>Conduite d'urgence:</i> · assistance respiratoire,</p>	<p>aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale, si possible <u>avant</u> la dixième heure. <u>traitement symptomatique.</u></p> <p><u>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.</u></p> <p>Symptômes de surdosage en codéine <i>Signes chez l'adulte:</i> · dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare). <i>Signes chez l'enfant: (seuil toxique: 2 mg/kg en prise unique):</i> · ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération: "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire. <i>Conduite d'urgence:</i> · assistance respiratoire,</p>	

Surligné en gris : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 08/01/2016 suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (Interaction médicamenteuse codéine avec IMAO/ISRS et syndrome sérotoninergique)

Surligné en jaune : Type II n° C.I.4 DMI déposée le 16/03/2015 (en cours) suite à de nouvelles données en matière de clinique ou de pharmacovigilance (réaction anaphylactique et pancréatite).

Surligné en vert : Mise en conformité de la rubrique Effets indésirables de la notice avec la rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP en vigueur, ce conformément à l'Art. R 5121-41 du CSP, déposée le 16/03/2015 (en cours).

Surligné en bleu : DMI déposée le 25/02/2013 (en cours) pour se conformer au schéma commun des spécialités à base de paracétamol et au Thésaurus des Interactions médicamenteuses en vigueur.

En rouge : Variation de type IB déposée le 26/09/2013 (en cours) suite à la demande de l'ANSM du 22/08/2013 dans le cadre de la procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine, seule ou en association en application de l'article 31.

En vert : Variation de type IB n° C.I.3a déposée le 13/08/2014 (en cours) pour implémenter les recommandations du PRAC adoptées le 06/02/2014 pour les médicaments contenant du paracétamol suite aux signaux se rapportant aux effets indésirables graves cutanés.

En violet : modifications déposées le 13/08/2014 (en cours).se rapportant au nouveau template T 7.3 d'avril 2014 de l'ANSM pour la rédaction des annexes d'AMM.

TABLEAU COMPARATIF ALGISEDAL, comprimé – RCP

RCP en vigueur	Proposition de RCP	Commentaires
· administration de naloxone.	· administration de naloxone.	
5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES		
<ul style="list-style-type: none">- Paracétamol : antalgique - antipyrétique- Phosphate de codéine : antalgique central <p>L'association de paracétamol et phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément avec un effet nettement plus prolongé dans le temps.</p>	<ul style="list-style-type: none">- Paracétamol : antalgique - antipyrétique- Phosphate de codéine : antalgique central <p>L'association de paracétamol et phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément avec un effet nettement 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 dû 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 aiguës nociceptives.</p>	