

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Avis

4 septembre 2019

***paracétamol, phosphate de codéine hémihydraté***

**PARACETAMOL CODEINE MYLAN 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable**  
B/16 (CIP : 34009 361 026 5 1)

Laboratoire MYLAN SAS

Code ATC	N02AJ06 (associations fixes d'antalgiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Paracétamol Codéine Mylan 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	Date initiale (procédure nationale) : 20/12/2002  Rectificatifs du 11/04/2017 faisant suite à l'article 31 de la directive 2001/83/CE sur les spécialités à base de codéine et à l'harmonisation des RCP suite aux recommandations du PRAC de juin 2013.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	N Système nerveux N02 Analgésiques N02A Opioïdes N02AJ Opioïdes en association avec des analgésiques non-opioïdes N02AJ06 Codéine et paracétamol

## 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 10 mars 2014.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 septembre 2016<sup>1</sup>, la Commission avait pris en compte les nouvelles restrictions d'utilisation des spécialités à base de codéine chez les enfants de moins de 12 ans qui faisaient suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces spécialités qu'avait effectué le PRAC en juin 2013<sup>2</sup> mais les rectificatifs du RCP correspondant étaient en cours de validation par l'ANSM.

Dans ce contexte, la Commission avait considéré que « le service médical rendu par PARACETAMOL CODEINE MYLAN, reste important dans le nouveau périmètre du RCP qui exclut désormais l'enfant de moins de 12 ans, la femme allaitante, les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides, les patients ayant une fonction respiratoire altérée et en particulier les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. »

Désormais le RCP de PARACETAMOL CODEINE MYLAN intègre les restrictions d'utilisation de la codéine dans certaines populations en particulier l'enfant.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important pour la spécialité PARACETAMOL CODEINE MYLAN dans l'indication de l'AMM.

<sup>1</sup> Cf. avis de la CT du 21 septembre 2016 relatif à la spécialité PARACETAMOL CODEINE MYLAN. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr>

<sup>2</sup> EMA. Juin 2013. Restrictions d'utilisation de la codéine pour soulager la douleur chez les enfants [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/codeine-article-31-referral-restrictions-use-codeine-pain-relief-children-cmdh-endorses-prac\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/codeine-article-31-referral-restrictions-use-codeine-pain-relief-children-cmdh-endorses-prac_fr.pdf)

## **03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT**

---

### **03.1 Indications thérapeutiques**

« PARACETAMOL CODEINE MYLAN 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). »

### **03.2 Posologie**

Cf. RCP

La rubrique posologie a aussi été modifiée (cf. annexe 1).

### **03.3 Contre-indications**

- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. du RCP

Liées au paracétamol :

- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine :

- Hypersensibilité à la codéine.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6 du RCP).
- 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 du RCP).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (voir rubrique 4.4 du RCP).

## **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<sup>er</sup> juin 2012 au 31 janvier 2019.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission et suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la codéine dans le traitement de la douleur chez l'enfant, des modifications de RCP ont été réalisées. (cf. annexe 1).

Depuis le 16 juillet 2017, une mesure réglementaire a été prise. Désormais, les médicaments qui renferment de la codéine ne sont plus accessibles sans ordonnance (arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des substances vénéneuses (JO du 16 juillet 2017). Une enquête d'addictovigilance portant sur les spécialités à base de codéine est en cours afin de surveiller l'impact de cette mesure sur l'usage détourné et sur l'évolution de l'état des patients.

Un rapport intermédiaire présenté lors d'un comité technique de CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance) du 17/05/2018<sup>3</sup> a indiqué que les taux de remboursement des principales spécialités à base de codéine restaient stables mais que les ventes sont fortement en baisse. Cela est confirmé par le rapport de l'Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques publié par l'ANSM en février 2019<sup>4</sup>. La codéine en association a vu sa consommation augmenter en ville de 2006 à 2014 (+ 84%) puis chuter de 30 % entre 2016 et 2017, suite à la mesure réglementaire de juillet 2017 rendant sa prescription obligatoire.

Au total, 131 signalements ont été effectués dont 75 notifications spontanées, 19 cas de mésusage et 4 cas de céphalées chroniques par abus médicamenteux. La spécialité PRONTALGINE enregistre un pic de déclarations qui font état de syndromes de sevrage apparus entre juillet et septembre 2017.

## 04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France (cumul mobile annuel hiver 2018), PARACETAMOL CODEINE MYLAN n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/09/2016, la place de la spécialité PARACETAMOL CODEINE MYLAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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

Compte tenu des risques identifiés notamment de dépression respiratoire d'issue fatale, la codéine principe actif de la spécialité PARACETAMOL CODEINE MYLAN ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans<sup>5</sup>, 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 douleur<sup>6</sup>.

La posologie minimale efficace doit être utilisée et pendant la plus courte durée possible.

Chez l'enfant et l'adolescent de 12 à 18 ans, le paracétamol doit être privilégié en première intention. Chez ces patients, la spécialité PARACETAMOL CODEINE MYLAN 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

<sup>3</sup> [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ce8ce8158f1d0a7427961adc5d9bc54b.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ce8ce8158f1d0a7427961adc5d9bc54b.pdf)

<sup>4</sup> ANSM- État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques – février 2019

<sup>5</sup> HAS .Recommandations sur les alternatives à la codéine dans la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant - février 2016.

<sup>6</sup> Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à sévères - Mise au point - Actualisation mai 2011 - Afssaps - SFR-SFETD

possible. Elle ne doit pas être utilisée chez les patients ayant subi une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie ou connus pour être métaboliseurs ultra rapides<sup>7</sup> du CYP2D6.

**Compte tenu du risque d'usage détourné des spécialités à base de codéine, 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 21/09/2016 n'ont pas à 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.
- La spécialité PARACETAMOL CODEINE MYLAN entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- 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. 4.4.

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

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de PARACETAMOL CODEINE MYLAN sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le périmètre précisé ci-dessus.**

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

#### ► Conditionnements

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

<sup>7</sup> 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.

► **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 MYLAN 500 MG / 30 MG

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol .....	500 mg
Phosphate de codéine hémihydraté.....	30 mg

Pour un comprimé effervescent sécable.

Excipients à effet notoire : sodium sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé effervescent sécable.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

~~Traitemen~~~~t symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisée seule.~~

PARACETAMOL CODEINE MYLAN 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable 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).

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

~~Réserve~~~~Cette présentation est réservée à l'adulte l'adulte et à l'enfant l'enfant à partir de 15 kg (soit environ 312 ans).~~

Mode d'administration

Voie orale.

~~Les comprimés doivent être dissous dans un peu de liquide avant d'être administrés.~~

Posologie

chez l'adulte :

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise.

La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.

Adultes

1 comprimé effervescent, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés 2 comprimés effervescents en cas de douleur intense sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour.

La posologie 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 ~~est de 3~~ ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

#### Les Population pédiatrique

##### *Enfants âgés de moins de 12 ans*

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

##### *Enfants âgés de 12 à 18 ans*

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.

- ~~doivent être espacées de préférence de 6 heures et~~ 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~~de 4 heures~~, 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.

#### *Populations particulières*

##### Sujet âgé

La posologie initiale ~~être~~ 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.

~~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.~~

##### 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 1 ou 6 prises.~~

~~La dose quotidienne de codéine recommandée est d'environ 3 mg/kg/jour, à répartir en 1 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 1 demi-comprimé 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 5 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 d'un comprimé, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur sévère, sans dépasser 6 comprimés par jour.~~

##### 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 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.~~

#### Fréquence d'administration :

~~Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur :~~

- ~~chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures.~~

#### 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 ~~être~~ doit être envisagée,
- ~~et~~ chez l'enfant, une surveillance rapprochée ~~de l'enfant sera~~ 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 :

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- déshydratation,
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et poly pathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (Maladie de Gilbert).

#### 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 quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg.

La dose 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.

#### Fréquence d'administration :

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur :

- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées d'au moins 6 heures, y compris la nuit ;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

#### Mode d'administration

##### Voie orale

Les comprimés effervescents doivent être dissous dans un peu de liquide avant d'être administrés.

### 4.3. Contre-indications

~~Ce médicament est contre indiqué dans les cas suivants :~~

- ~~enfant~~ Enfant de moins de 15 kg, 12 ans.
- ~~hypersensibilité~~ Hypersensibilité à l'un des ~~constitutants de ce médicament~~, excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

~~insuffisance~~ Liées au paracétamol :

- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire, sévère.

## **Asthme et insuffisance** Liées à la codéine :

- Hypersensibilité à la codéine.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de ~~la présence~~ l'effet dépresseur de la codéine, sur les centres respiratoires.
- ~~en dehors d'une prise ponctuelle, pendant~~ Au cours de l'allaitement (*cf. voir rubrique 4.6 Grossesse*).
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et ~~allaitement~~ 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).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (voir rubrique 4.4).

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Mises en garde spéciales

#### LIEES A L'ASSOCIATION

Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine/paracétamol.

Ce médicament contient 410 mg de sodium par comprimé effervescent, ce qui équivaut à 21 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient du sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

#### LIEES AU PARACETAMOL

Ce médicament contient du paracétamol, pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments,
- respecter les doses maximales recommandées.

#### LIEES A LA CODEINE

L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance.

~~Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine/paracétamol.~~

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une prescription médicale.

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.

~~Compte tenu de la variabilité génétique du~~ Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

#### Métabolisme CYP2D6 – la capacité de chaque individu à métaboliser la

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 ~~avoir~~ 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%
Greks	6,0%
Hongrois	1,9%
Européens du nord	1% à 2%

#### Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et d'alcool

La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et d'alcool peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. La prise concomitante d'alcool n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

#### Risques concernant la prise concomitante de médicaments sédatifs comme les benzodiazépines ou des médicaments apparentés

L'utilisation concomitante de PARACETAMOL CODEINE MYLAN et de médicaments sédatifs comme les benzodiazépines ou les médicaments apparentés peut se traduire par une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour qui aucune option thérapeutique alternative n'est possible. Si la décision est prise de prescrire PARACETAMOL CODEINE MYLAN de façon concomitante avec des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des signes et des symptômes de dépression respiratoire et de sédation. A cet égard, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils soient attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

#### 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.

#### Doses maximales recommandées (voir rubrique 4.9)

**Paracétamol** ~~Même des doses thérapeutiques peuvent entraîner une augmentation de la formation du métabolite actif de la codéine (morphine) induisant un tableau clinique d'intoxication morphinique. (voir rubrique 4.9).~~

~~En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre indiqué en cas d'intolérance au fructose.~~

- Chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour.
- Chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour.
- Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR.

#### Codéine

La dose de codéine à ne pas dépasser chez l'enfant est de 1 mg/kg par prise et de 240 mg par jour.

#### Précautions d'emploi : d'emploi

~~L'absorption d'alcool LIÉES A L'ASSOCIATION~~

- ▲ La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée ~~en raison de la présence de codéine~~.

#### LIEES AU PARACETAMOL

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à doses thérapeutiques, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédents de troubles hépatiques (voir rubrique 4.8).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour en cas de (voir rubrique 4.2) :

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2),
- alcoolisme chronique,
- déshydratation (voir rubrique 4.2).
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholestérol familial (Maladie de Gilbert)
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré

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

#### LIEES A LA CODEINE

- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque ~~d'augmenter l'importance~~ d'augmenter l'importance de cette hypertension ;  
~~Inéfficacité rénale : (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.), augmenter l'intervalle entre les prises (minimum 8 heures).~~
- Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu ~~de-type~~ bilaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur ~~d'un~~ d'un spasme du sphincter ~~d'Oddi~~ d'Oddi.
- En cas de toux productive, la codéine peut entraver ~~l'expectoration~~ l'expectoration.
- ▲ Sujet âgé : diminuer : Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et ~~l'augmenter~~ 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 du sodium. Ce médicament contient 410 mg de sodium par comprimé. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.~~

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

#### LIEES AU PARACETAMOL

#### LIEES AU PARACETAMOL

##### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- + Anticoagulants oraux : warfarine et autres antivitamines K (AVK)

Risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

- + Les résines chélatrices

La prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.

- + Flucloxacilline

Risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.

#### + Médicaments hépatotoxiques

La toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments antiépileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

#### 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-péroxydase 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.

#### LIES A LA CODEINE

##### Associations déconseillées

+ ~~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.~~

+ ~~Alcool~~

~~Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la codéine.~~

+ Alcool (boisson ou excipient)

La prise concomitante d'alcool et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs sur le système nerveux central.

La prise concomitante de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

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.~~

+ ~~Naltrexone~~

+ 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 (naltrexone, nalméfène)~~

~~Risque de diminution de l'effet antalgique et/ou d'apparition d'un syndrome de sevrage. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.~~

##### Associations à prendre en compte

+ ~~Barbituriques, benzodiazépines, autres~~ + Médicaments sédatifs : 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)

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

~~Autres dépresseurs du SNC~~ + neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, mianséroline, ~~clorépapine~~, mirtazapine, ~~imipramine~~), ~~antihistaminiques trimipramine~~, antihistaminiques H<sub>1</sub> sédatifs, antihypertenseurs centraux, ~~anxiolytiques autres que benzodiazépines, autres~~ + baclofène, ~~pizotifène~~, et thalidomide.

Majoration de la dépression centrale.

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

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphines vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone.

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

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

+ Médicaments sédatifs comme les benzodiazépines ou médicaments apparentés

L'utilisation concomitante des opioïdes avec des médicaments sédatifs comme les benzodiazépines ou les médicaments apparentés accroît le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépresseur additif sur le Système Nerveux Central (SNC). La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

## 4.6. GrossesseFertilité, 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 à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée.~~

En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).

### Données concernant leLié au paracétamol

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

### Données concernantLié 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.

~~Quelques cas d'hypotonie et La conduite à tenir au cours de pauses respiratoires ont été décrite chez des nourrissons, après ingestion l'allaitement est conditionnée par les mères la présence de codéine à.~~

A des doses ~~supra~~-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 (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.

~~En conséquence, on dépose d'une prise ponctuelle, ce médicament est contre indiqué pendant l'allaitement (cf. 4.3 Contre indication)~~

### Fertilité