



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 septembre 2019

paracétamol, phosphate de codéine hémihydraté

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

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

Laboratoire CRISTERS

Code ATC	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 Cristers 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) : 07/11/2008 Rectificatifs du 31/03/2017.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	N N02 N02A N02AJ N02AJ06	Système nerveux Analgésiques Opioïdes Opioïdes en association avec des analgésiques non-opioïdes 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 03 mars 2014.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 septembre 2016¹, 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 2013².

Dans ce contexte, la Commission avait considéré que « le service médical rendu par PARACETAMOL CODEINE CRISTERS, 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. »

Le RCP de PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 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 CRISTERS dans l'indication de l'AMM.

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

² 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

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 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. tableau en annexe).

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 n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance

► 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. tableau face-face en annexe).

► 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 17/05/2018³ 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'État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques publié par l'ANSM en février 2019⁴. 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 CRISTERS n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/09/2016, la place de la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 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 CRISTERS ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans⁵, 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 douleur⁶.

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 CRISTERS 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

³ https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ce8ce8158f1d0a7427961adc5d9bc54b.pdf

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

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

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

durée possible. Elle ne doit pas être utilisée chez les patients ayant subi une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie ou connus pour être métaboliseurs ultra rapides⁷ 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 CRISTERS 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 la spécialité PARACETAMOL CODEINE CRISTERS reste important dans 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 CRISTERS 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.

⁷ 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 CRISTERS 500 MG / 30 MG EN DATE DU 02/11/2017

RCP lors de la dernière évaluation par la CT	Rectificatif du 02/11/2017																
Rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans. Posologie La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise. La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin. Adultes 1 comprimé effervescent, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés effervescents en cas de douleur intense sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour . Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés effervescents par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés effervescents par jour (posologie maximale) . Toutefois, la dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.	Rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration Cette présentation est réservée à l'adulte et l'enfant à partir de 12 ans. Posologie La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise. La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin. Toujours respecter un intervalle de 6 heures entre deux prises. La posologie usuelle dépend de l'âge et du poids du patient (voir tableau posologique ci-dessous) : <table><tr><th>Poids (âge)</th><th>Dose par administration</th><th>Intervalle minimum entre chaque administr-ation</th><th>Dose journalière Maximale</th></tr><tr><td>31 à 50 kg (environ 12 à 15 ans)</td><td>1 comprimé soit 500 mg paracétamol + 30 mg de codéine</td><td>6 heures</td><td>4 comprimés par jour soit 2 g paracétamol + 120 mg codéine</td></tr><tr><td>> 50 kg (environ 15 à 18 ans)</td><td>1 (à 2) comprimé soit 500 mg à 1 g paracétamol + 30 à 60 mg de codéine</td><td>6 heures</td><td>6 comprimés par jour soit 3 g paracétamol + 180 mg codéine</td></tr><tr><td>Adulte</td><td>1 (à 2) comprimé Soit 500 mg à 1 g paracétamol + 30 à 60 mg de codéine</td><td>6 heures</td><td>6 (à 8) comprimés par jour soit 3 (à 4) g paracétamol + 180 (à 240) mg codéine</td></tr></table>	Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle minimum entre chaque administr-ation	Dose journalière Maximale	31 à 50 kg (environ 12 à 15 ans)	1 comprimé soit 500 mg paracétamol + 30 mg de codéine	6 heures	4 comprimés par jour soit 2 g paracétamol + 120 mg codéine	> 50 kg (environ 15 à 18 ans)	1 (à 2) comprimé soit 500 mg à 1 g paracétamol + 30 à 60 mg de codéine	6 heures	6 comprimés par jour soit 3 g paracétamol + 180 mg codéine	Adulte	1 (à 2) comprimé Soit 500 mg à 1 g paracétamol + 30 à 60 mg de codéine	6 heures	6 (à 8) comprimés par jour soit 3 (à 4) g paracétamol + 180 (à 240) mg codéine
Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle minimum entre chaque administr-ation	Dose journalière Maximale														
31 à 50 kg (environ 12 à 15 ans)	1 comprimé soit 500 mg paracétamol + 30 mg de codéine	6 heures	4 comprimés par jour soit 2 g paracétamol + 120 mg codéine														
> 50 kg (environ 15 à 18 ans)	1 (à 2) comprimé soit 500 mg à 1 g paracétamol + 30 à 60 mg de codéine	6 heures	6 comprimés par jour soit 3 g paracétamol + 180 mg codéine														
Adulte	1 (à 2) comprimé Soit 500 mg à 1 g paracétamol + 30 à 60 mg de codéine	6 heures	6 (à 8) comprimés par jour soit 3 (à 4) g paracétamol + 180 (à 240) mg codéine														
	Adultes Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés par jour																

Population pédiatrique

Enfants âgés de moins de 12 ans

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

Enfants âgés de 12 à 18 ans

Il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

La dose quotidienne recommandée est :

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

Soit :

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

Populations particulières

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence :

- l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures,
- une réduction de la dose doit être envisagée,
- chez l'enfant, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

Autres

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

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,

(posologie maximale). La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

Enfants âgés de moins de 12 ans

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

Enfants âgés de 12 à 18 ans

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

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.

Chez les adolescents de plus de 50 kg : Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 1 comprimé par prise. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la dose peut être de 2 comprimés par prise, **sans dépasser 6 comprimés par jour (posologie maximale)**.

Populations particulières

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence :

- l'intervalle entre deux prises sera au minimum de **8 heures**,
- une réduction de la dose doit être envisagée,
- chez l'enfant, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire, un alcoolisme chronique, une malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique), et une déshydratation, la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.

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,

- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Doses maximales recommandées

Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (voir rubrique 4.4).

La dose totale quotidienne maximale de **codéine** ne doit pas excéder 240 mg.

La dose totale quotidienne maximale de **paracétamol** ne doit pas excéder (voir rubrique 4.9) :

- 80 mg/kg/jour chez l'enfant de **moins de 37 kg**,
- 3 g par jour chez l'enfant de **38 kg à 50 kg**,
- **4 g par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg.**

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 effervescentiels doivent être dissous dans un peu de liquide avant d'être administrés.

Rubrique 4.3. Contre-indications

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

Liées au paracétamol

- Hypersensibilité au paracétamol ou au chlorhydrate de propacétamol (prodrogue du paracétamol).
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine

- Hypersensibilité à la codéine.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépressif de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après 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).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides.

- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique)
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Doses maximales recommandées

Attention : prendre en compte l'ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (voir rubrique 4.4).

La dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg.

La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder (voir rubrique 4.9) :

- 80 mg/kg/jour chez l'enfant de **moins de 37 kg**,
- 3 g par jour chez l'enfant de **38 kg à 50 kg**,
- 4 g par jour chez l'adulte et l'enfant de **plus de 50 kg.**

Mode d'administration

Voie orale.

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

Rubrique 4.3. Contre-indications

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

Liées au paracétamol :

- Hypersensibilité au paracétamol.
- 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 dépressif de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après 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).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (voir rubrique 4.4).

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

Mises en garde spéciales

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription,
- respecter les doses maximales recommandées (voir rubrique 4.2).

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

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

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

Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

Précautions d'emploi

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

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

Liées au paracétamol

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

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

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

Liées à la codéine

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

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

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

Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.

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

Mises en garde spéciales

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription.
- respecter les doses maximales recommandées (voir rubrique 4.2).

Liées au paracétamol :

Chez l'adulte de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9).

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

Liées à la codéine :

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.

Métabolisme CYP2D6

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%

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

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

Cependant, si le patient est un

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

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

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

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 des symptômes de la toxicité de la morphine.

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.

Population	Prévalence %
Africains/Ethiopiens	29%
Afro-Américains	3.4% to 6.5%
Asiatiques	1.2% to 2%
Caucasiens	3.6% to 6.5%
Grecs	6.0%
Hongrois	1.9%
Européens du nord	1%-2%

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

Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la

toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.

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

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

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.

Effet sur le Système Nerveux Central

Les effets des opioïdes sur le système nerveux central (SNC) peuvent provoquer une dépression respiratoire grave qui peut être mortelle.

Les effets dépresseurs des opioïdes sur le SNC, dont la dépression respiratoire et la sédation, doivent être pris en compte en cas d'une pathologie intracrânienne connue ou suspectée, par exemple :

traumatisme crânien ou d'autres lésions intracrâniennes. De plus, ces effets sur le SNC peuvent compliquer l'évaluation neurologique.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez le patient épileptique, compte tenu leur

	capacité de réduire le seuil de crise, L'utilisation prolongée d'antalgiques, dont les opioïdes, augmente le risque d'une céphalée par abus médicamenteux. Un traitement par opioïdes, particulièrement en cas d'utilisation chronique, peut déclencher une hyperalgésie chez certains sujets. Effets respiratoires Les opioïdes provoquent des dépressions respiratoires par des effets dépressifs sur le SNC. Le risque de dépression respiratoire peut augmenter en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments et en cas de facteurs pharmacogénétiques. Effets gastro-intestinaux La constipation, qui peut se révéler réfractaire à un traitement par laxatif, constitue un effet indésirable du traitement opioïde et nécessite une surveillance du transit intestinal. Les nausées et les vomissements font partie également des effets indésirables du traitement opioïde. Chez certains sujets, l'incidence des nausées et des vomissements peut diminuer avec le développement d'une tolérance. L'administration d'opioïdes peut masquer les symptômes d'une affection abdominale aigue. Certains opioïdes, dont la morphine, peuvent augmenter la pression sur le sphincter d'Oddi, ce qui suggère de prendre des précautions d'utilisation en cas de maladie des voies biliaires, par exemple : la pancréatite et la cholélithiase, même si un effet définitif n'a pas été déterminé. Effets dermatologiques Le prurit est un effet indésirable d'un traitement opioïde. Effets hormonaux Les opioïdes peuvent baisser les taux hormonaux et doivent être utilisés avec précaution chez le patient atteint de troubles hormonaux. Effets immunologiques Certains opioïdes, dont la morphine, peuvent inhiber la fonction immunologique. L'importance clinique de cet effet n'a pas été déterminée. Effets musculo-squelettiques Un traitement opioïde peut provoquer une rigidité musculaire et une myoclonie. Effets sur les voies urinaires Les opioïdes peuvent provoquer une rétention urinaire par une diminution du tonus des muscles lisses dans la vessie et la perception de la distension vésicale par une inhibition du réflexe de miction. Par conséquent, les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez le patient atteint de striction urétrale ou une hypertrophie prostatique. Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires Les patients atteints d'hypovolémie ou d'hypotension seront surveillés pour tout effet hémodynamique éventuel. Tolérance Une diminution de l'efficacité antalgique ou de la tolérance peut survenir avec une utilisation prolongée d'opioïdes. Une tolérance croisée n'est pas complète parmi les opioïdes et une tolérance peut se développer à des vitesses différentes pour les divers opioïdes. Liées à la présence de sorbitol : En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose. Précautions d'emploi
--	---

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

Ce médicament contient 380 mg de sodium par comprimé effervescent, équivalent à 19 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. La posologie quotidienne maximale de ce produit est équivalente à 152 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS. PARACETAMOL CODEINE CRISTERS, comprimé effervescent sécable a une teneur élevée en sodium ; en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé.

Liées au paracétamol :

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

- poids < 50 kg,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $\leq$ 30 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2),
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique),
- déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- alcoolisme chronique, de consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour), d'anorexie, de boulimie ou de cachexie,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation, hypovolémie (voir rubrique 4.2).

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

Liées à la codéine :

- L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine.
- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.
- En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.
- Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
- Le sujet âgé peut subir un risque accru d'effets indésirables associés aux opioïdes tels la dépression respiratoire et la constipation. De plus, le sujet âgé a une probabilité plus élevée d'utilisation concomitante de médicaments et ceci peut augmenter le risque d'interactions médicamenteuses.

Rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
LIEES AU PARACETAMOL

- Phénytoïne

La phénytoïne administrée en association peut provoquer une diminution de l'efficacité du paracétamol et une augmentation du risque d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement par la phénytoïne doivent éviter des fortes et/ou doses chroniques de paracétamol. Les patients seront soumis à une surveillance pour des signes d'hépatotoxicité.

- Probénécide

Rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
LIEES AU PARACETAMOL
Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamines K 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/j) pendant au moins 4 jours. 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. Interactions avec les examens paracliniques La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. <u>LIEES A LA CODEINE</u> <u>Associations déconseillées</u> + Alcool Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la codéine. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool. + Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. + Morphiniques antagonistes partiels Risque de diminution de l'effet antalgique. <u>Associations à prendre en compte</u> + Barbituriques, benzodiazépines, autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage. + Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques	Le probénécide entraîne une diminution de près de la moitié de la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Une diminution de la dose du paracétamol est à envisager en cas d'administration concomitante avec le probénécide. • Salicylamide Le salicylamide peut allonger la demi-vie d'élimination du paracétamol. • Inducteurs enzymatiques Des précautions seront prises lors de la prise concomitante de paracétamol et d'inducteurs enzymatiques. Ces substances comportent les barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine et l'éthanol mais elles ne sont pas limitées à celles-ci (voir rubrique 4.9 Surdosage) • Anticoagulants oraux Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 Jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. <u>Interactions avec les examens paracliniques</u> La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase- peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. <u>LIEES A LA CODEINE</u> <u>Associations déconseillées</u> • 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. • Alcool Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. 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 Risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique. <u>Associations à prendre en compte</u> • Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanyl, sufentanyl, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphines vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines, barbituriques, méthadone Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage. • Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide
--	---

Majoration de la dépression centrale.

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

Rubrique 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation punctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin quel que soit le terme, mais 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 le paracétamol

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.

Données concernant la codéine

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

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

Allaitement

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 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.

Fertilité

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

- Autres médicaments qui sont métabolisés par ou qui inhibent le CYP2D6 tels les inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (paroxétine, fluoxétine, bupropion, et sértraline), les neuroleptiques (chlorpromazine, halopéridol, levomepromazine, thioridazine), et les anti dépresseurs tricycliques (imipramine, clomipramine, amitriptyline, nortriptyline), celecoxib, quinidine, dexaméthasone, and rifampine

Réduction possible de l'effet antalgique de la codéine.

- Anticholinergiques

Les anticholinergiques administrés en concomitance avec les opioïdes, dont la codéine, peuvent augmenter l'inhibition du transit intestinal et augmenter le risque de stase intestinale.

Rubrique 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Lié au paracétamol :

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

Lié à la codéine :

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

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

Allaitement

Le médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf. rubrique 4.3) :

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine.

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

Fertilité

Des effets sur la fertilité des mâles dans une étude chez l'animal ont été observés avec le paracétamol. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

Rubrique 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

LIES AU PARACETAMOL

Affections du système immunitaire

- Rares : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Très rares : réactions cutanées sévères.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

LIES A LA CODEINE

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont de même type que ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et plus modérés.

Affections gastro-intestinales

- Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements.

Affections hépatobiliaires

- Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.

Affections du système nerveux

- Fréquence indéterminée : somnolence, états vertigineux.

Affections du système immunitaire

- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique 4.3).

Lié au paracétamol :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

Lié à la codéine :

Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle.

Rubrique 4.8. Effets indésirables

LIES AU PARACETAMOL

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique (hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie), œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et impose l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline, amylase, gamma-glutamyl transférase), d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

LIES A LA CODEINE

- Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et plus modérés.
- Possibilité de :
 - sédation, euphorie, dysphorie, hallucination,
 - myosis, myoclonies, rhabdomyolyse, paresthésies, syncope, tremblements, rétention urinaire, insuffisance rénale,
 - réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash),
 - constipation, nausées, vomissements,
 - somnolence, états vertigineux,
 - bronchospasme, dépression respiratoires (voir rubrique 4.3),
 - syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés..
- Il existe un risque d'abus, de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique 4.6).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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.

Rubrique 4.9. Surdosage

SURDOSAGE AU PARACETAMOL :

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent 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 en une seule prise chez l'enfant, provoque 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.

Conduite d'urgence

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

SURDOSAGE EN CODEINE :

Signes chez l'adulte

- Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).

peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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.

Rubrique 4.9. Surdosage

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptomatologie

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation douleurs abdominales apparaissent 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, provoque 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. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Conduite à tenir

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol, dès que possible à partir de la 4ème heure après l'ingestion.
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

SYMPTOMES DE SURDOSAGE EN CODEINE :

Signes chez l'adulte :

- Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).

Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique)

- Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : « bouffissure du visage », éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.

Conduite d'urgence

- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

Rubrique 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES, code ATC : N02BE51.

Association de deux principes actifs :

- paracétamol : antalgique - antipyrétique. Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.
- codéine phosphate hémihydratée : antalgique opioïde.

L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est du à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol a montré son efficacité dans le traitement des douleurs nociceptives.

Rubrique 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le paracétamol, la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

PARACETAMOL**Absorption**

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en

Signes chez l'enfant : (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique)

- Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.

Conduite d'urgence :

- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

Rubrique 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTALGIQUE PERIPHERIQUE. ANALGESIQUE OPIOIDE, Code ATC : N02BE51.

N : système nerveux central.

- Paracétamol : antalgique - antipyrétique.
- Phosphate de codéine : antalgique central.

L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est du à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol a montré son efficacité dans le traitement des douleurs nociceptives,

Rubrique 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le paracétamol et la codéine ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

PARACETAMOL**Absorption**

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en

24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

CODEINE

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 - 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine.

L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi-intégralement par voie rénale (85 - 90 %), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques ; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 - 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

Rubrique 5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques

- Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (voir rubrique 4.2).

CODEINE

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 - 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine.

L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi-intégralement par voie rénale (85 - 90 %), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques ; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 - 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

Rubrique 5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine.

Lié au paracétamol :

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.

A des doses non-hépatotoxiques, le paracétamol n'était pas tératogène chez la souris et n'a pas induit d'anomalies dans le développement intra-utérin chez le rat. Des doses élevées de paracétamol administrées par voie orale ont nui à la spermatogenèse et ont provoqué une atrophie testiculaire.

Lié à la codéine :

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.