

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

paracétamol/codéine

**CODOLIPRANE 500 mg/30
mg et 400 mg/20 mg,**

gélule et comprimé

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024

- Douleurs aiguës
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement 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).

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Avril 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modification de RCP
Précisions	Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, gélule, CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé et CODOLIPRANE Adultes 400 mg/20 mg, comprimé sécable (paracétamol/codéine).
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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). »
DCI (code ATC) Présentations concernées*	<p>Paracétamol/codéine (N02BE51)</p> <p>CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, gélule</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) PVC aluminium de 16 gélule(s) (CIP : 34009 300 578 3 4) inscrits 02/05/2017 et 03/05/2017 – plaquette(s) PVC aluminium de 100 gélule(s) (CIP : 34009 550 210 2 5) inscrit 03/05/2017 <p>CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé inscrit 04/01/2014</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 16 comprimé(s) (CIP : 34009 275 623 9 6) – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 100 comprimé(s) (CIP : 34009 584 629 1 7) <p>CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable inscrit 20/07/2012</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 pilulier(s) polypropylène de 16 comprimé(s) (CIP : 34009 390 244 7 9) <p>CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable</p> <ul style="list-style-type: none"> – plaquette(s) PVC-Aluminium de 16 comprimé(s) (CIP : 34009 332 207 5 4) inscrits 19/07/1990 – plaquette(s) PVC-Aluminium de 100 comprimé(s) (CIP : 34009 560 928 9 5) inscrit 04/11/1998
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure nationale) : 10/05/2013 (CODOLIPRANE, comprimé), 23/01/2017 (CODOLIPRANE, gélule), 01/07/2021 (CODOLIPRANE Adultes, comprimé sécable)</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : 30/03/2012 ; 01/08/2013 ; 03/01/2017 ; 01/08/2023</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance
Évaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 24 avril 2024.

2. Complément d'informations

→ Modifications apportées au RCP :

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées depuis le dernier avis CT sont les suivantes (rectificatifs du 03/01/2017 et du 01/08/2023) :

– **4.1. Indications thérapeutiques** : Ajout des adolescents âgés de 12 à 15 ans.

– **4.2. Posologie et mode d'administration**

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'adolescent 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, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense sans dépasser 6 comprimés par jour.

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés par jour (posologie maximale).

Toutefois, la dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

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).

Adolescents 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'adolescent et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information :

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

Populations particulières

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

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

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

Autres

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 polyopathologique, 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 totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg chez l'adulte.

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

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

– 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 traités par l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.5).
- 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).

- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (voir rubrique 4.4).

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

Mises en garde spéciales

Liées à l'association

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

Interactions

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, les morphiniques agonistes antagonistes, les morphiniques antagonistes partiels, les inhibiteurs du CYP2D6 (voir rubrique 4.5).

Liées au paracétamol

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.

Liées à la codéine

– *Dépendance, abus et mésusage*

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé contient de la codéine, dont l'utilisation régulière ou prolongée peut entraîner une dépendance psychologique et physique. Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés avec la codéine, en particulier chez l'adulte et le jeune adulte, mais également chez l'adolescent, à des fins récréatives et/ou chez des patients ayant des antécédents d'abus et/ou de pharmacodépendance (alcool, médicament ou autre).

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'abus et/ou de dépendance (notamment aux médicaments et à l'alcool) ou de maladie mentale (par ex. dépression majeure).

La survenue de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou une dépendance à la codéine doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

Tout abus ou mésusage peut entraîner un surdosage et/ou le décès (voir rubrique 4.9).

– *Métabolisme CYP2D6 :*

La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu. Il est estimé que jusqu'à 7% de la population caucasienne peut présenter ce déficit.

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

– *Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et d'alcool*

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (voir rubrique 4.5).

– *Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines*

La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et de benzodiazépines peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates.

Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante de la codéine et des benzodiazépines, les doses efficaces les plus faibles et la durée d'utilisation concomitante la plus courte possible doivent être prescrites ; le patient doit être étroitement surveillé concernant l'apparition de sédation et de dépression respiratoire (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

Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans et de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR.

Codéine

La dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg chez l'adulte.

Précautions d'emploi

Liées à l'association

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

Liées au paracétamol

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),
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS),
- 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 polyopathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (Maladie de Gilbert).

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

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

[...]

Les rubriques **4.5., 4.6., 4.8., 4.9., 5.1., 5.2., 5.3.** ont également été modifiées. Pour plus de précision, se référer au RCP.

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 21/09/2016 et du 08/03/2017).

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de CODOLIPRANE 500 mg/30 mg sont nombreux et comprennent des spécialités princeps et génériques. Ce sont les autres présentations actuellement remboursables à base de paracétamol/codéine ainsi que les autres antalgiques recommandés dans l'indication de l'AMM de CODOLIPRANE 500 mg/30 mg et CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg.

3.2 Service Médical Rendu

- Toute douleur impose à la fois la recherche et le traitement de sa cause. Les douleurs d'intensité modérée peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'indication de l'AMM excepté dans les populations suivantes pour lesquels il est défavorable compte tenu du risque d'effets indésirables graves notamment de dépression respiratoire : l'enfant de moins de 12 ans, la femme allaitante, les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6, les patients ayant une fonction respiratoire altérée en particulier ceux âgés de moins de 18 ans ayant subi une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre du traitement d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- CODOLIPRANE est une option thérapeutique dans la prise en charge des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

→ Intérêt de santé publique

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

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

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

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

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

3.4 Population cible

Sans objet

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à l'ensemble des spécialités à base de paracétamol/codéine.