

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

paracétamol / phosphate de codéine

DAFALGAN CODEINE,
comprimé effervescent sécable et comprimé pelliculé
Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 12 juillet 2023

- Douleur
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

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

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modification de RCP
Précisions	Il s'agit de l'examen de modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des spécialités DAFALGAN CODEINE (paracétamol / codéine).
DCI (code ATC) Présentations concernées*	paracétamol / phosphate de codéine (N02BE51) DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable – tube(s) polypropylène de 16 comprimé(s) (CIP : 34009 333 167 7 8) – film(s) thermosoudé(s) aluminium polyéthylène de 40 comprimé(s) (CIP : 34009 556 125 2 0) – film(s) thermosoudé(s) aluminium polyéthylène de 100 comprimé(s) (CIP : 34009 556 126 9 8) DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 16 comprimé(s) (CIP : 34009 332 758 1 5) – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 40 comprimé(s) (CIP : 34009 557 156 9 6) – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-aluminium de 100 comprimé(s) (CIP : 34009 581 219 7 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	UPSA SAS (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé (ou DAFALGAN CODEINE, 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). »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure d'octroi) : DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable : 6 mai 1988 (procédure nationale) DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé : 21 février 1990 (procédure nationale) Date des rectificatifs et teneur : cf. paragraphe 2 de l'avis Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui/Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 12 juillet 2023.

2. Complément d'informations

→ Modifications apportées au RCP :

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes :

- Rectificatif en date du 25/04/2017 : Variation II C.I.1.c à la suite d'une procédure de réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de codéine (rubriques 4.1 ; 4.2 ; 4.3 ; 4.4 ; 4.5 ; 5.1 du RCP)
- Rectificatif en date du 25/04/2017 : Variation II C.I.4 (mise à jour selon le dernier CCDS du paracétamol/codéine du 21 septembre 2015 (rubriques 4.2 ; 4.4 et 5.3 du RCP)
- Rectificatif en date du 29/04/2019 : Variation II C.I.4 (mise à jour selon le dernier CCDS du paracétamol/codéine du 17 juillet 2018 (rubrique 4.5 et harmonisation des rubriques 4.3 ; 4.4 ; 4.5 ; 4.8 du RCP)
- Rectificatif en date du 28/08/2019 : Variation IB C.I.z (mise à jour à la suite des recommandations du PRAC (8 avril 2019) relatives à l'utilisation du paracétamol au cours de la grossesse (rubriques 4.6 et 5.3 du RCP)
- Rectificatif en date du 03/06/2021 : Variation IB C.I.z (mise à jour selon le dernier thésaurus des interactions médicamenteuses du 20 octobre 2020) (rubrique 4.5 du RCP)
- Rectificatif en date du 30/03/2022 : Procédure contradictoire liée à la dépendance, l'abus et le mésusage (rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

Pour plus de précision, se référer au RCP.

Les principales modifications apportées aux rubriques 4.1, 4.2 et 4.3 du RCP sont décrites ci-dessous (en jaune, textes ajoutés) :

→ 4.1. Indication

« DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé (ou DAFALGAN CODEINE, 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). »

[Ancien libellé de l'indication : « Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée ou intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.]

→ 4.2. Posologie et mode d'administration »

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. [...]

[...] 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 du RCP). [...]

Population particulière [...]

- Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ou un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique), 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,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- 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 du RCP).
- 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 du RCP) :
 - 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

→ 4.3. 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.

- En association avec l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.5 du RCP).

- 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).

→ Pour rappel

Dans son avis de renouvellement du 21 septembre 2016¹, la Commission a octroyé à DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent et sécable et DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé un service médical rendu important dans l'indication de l'AMM excepté dans les populations suivantes pour lesquelles il est insuffisant :

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

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).

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de DAFALGAN CODEINE 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 DAFALGAN CODEINE.

3.2 Service Médical Rendu

- Toute douleur impose à la fois la recherche et le traitement de sa cause. Les douleurs d'intensité modérée peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'indication de l'AMM excepté dans les populations suivantes pour lesquels il est défavorable compte tenu du risque d'effets indésirables graves notamment de dépression respiratoire : l'enfant de moins de 12 ans, la femme allaitante, les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6, les patients ayant une fonction respiratoire altérée en particulier ceux âgés de moins de 18 ans ayant subi une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre du traitement d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.
- Chez l'adulte, DAFALGAN CODEINE est un médicament de première ou de deuxième intention. Chez l'adolescent âgé de plus de 12 ans, il s'agit d'un médicament de deuxième intention.

→ Intérêt de santé publique

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

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15447_DAFALGAN_CODEINE_PIS_RI_Avis2_CT15447.pdf

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

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

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

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

3.4 Population cible

Sans objet

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux autres présentations DAFALGAN CODEINE, comprimés effervescents sécables (B/100, CIP : 34009 556 126 9 8), DAFALGAN CODEINE, comprimés effervescents sécables (B/40, CIP : 34009 556 125 2 0), DAFALGAN CODEINE, comprimés pelliculés (B/100, CIP : 34009 557 156 9 6) et DAFALGAN CODEINE, comprimés pelliculés (B/40, CIP : 34009 581 219 7 5) agréées aux seules collectivités.