

Annexe III

Modifications apportées aux rubriques concernées de l'information produit

Remarque :

Ces modifications des rubriques concernées du Résumé des caractéristiques du produit et de la notice sont le résultat de la procédure de saisine.

L'information produit peut par la suite être mise à jour par les autorités compétentes des États membres, en liaison avec l'État membre de référence, le cas échéant, en conformité avec les procédures prévues au chapitre 4 du titre III de la directive 2001/83/CE.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

[Pour tous les produits mentionnés à l'annexe I, l'information produit existante doit être modifiée (insertion, remplacement ou suppression de texte, le cas échéant) afin de refléter le libellé approuvé tel qu'indiqué ci-dessous]

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

[Remarque : Pour les produits indiqués uniquement dans la toux et/ou le rhume :]

[...]

« Population pédiatrique :

Enfants âgés de moins de 12 ans :

<La codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> est contre-indiqué(e) chez les enfants âgés de moins de 12 ans (voir rubrique 4.3).

Enfants âgés de 12 à 18 ans

L'utilisation de <la codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est altérée (voir rubrique 4.4). »

*[Remarque : Pour les produits indiqués dans la toux et/ou le rhume **et la douleur** :]*

[...]

« Population pédiatrique :

Enfants âgés de moins de 12 ans :

<La codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> est contre-indiqué(e) chez les enfants âgés de moins de 12 ans pour le traitement symptomatique **<de la toux><et/ou><du rhume>¹** (voir rubrique 4.3).

Enfants âgés de 12 à 18 ans

L'utilisation de <la codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> pour le traitement symptomatique **<de la toux><et/ou><du rhume>¹** n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est altérée (voir rubrique 4.4). »

Rubrique 4.3 – Contre-indications

[Remarque : Pour les produits indiqués uniquement dans la toux et/ou le rhume :]

[...]

- « Enfants âgés de moins de 12 ans, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital »
- « Allaitement (voir rubrique 4.6) »
- « Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 »

[Remarque : Pour les produits indiqués dans la toux et/ou le rhume **et la douleur** :]

[...]

- « Enfants âgés de moins de 12 ans pour le traitement symptomatique **<de la toux><et/ou><du rhume>¹**, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital »
- « Allaitement (voir rubrique 4.6) »
- « Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 »

[...]

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

[...]

« Métabolisme par le CYP2D6

La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par le cytochrome CYP2D6 au niveau hépatique. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme, l'effet thérapeutique attendu ne sera pas obtenu. On estime que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur important ou ultrarapide, le risque de survenue d'effets secondaires liés à la toxicité des opiacés est accru, même aux doses habituellement prescrites. Chez ces patients, le métabolisme de la codéine en morphine est plus rapide, ce qui entraîne des taux sériques de morphine plus élevés.

Les symptômes de la toxicité des opiacés comprennent : confusion mentale, somnolence, polypnée (respiration superficielle), myosis, nausées, vomissements, constipation et perte d'appétit. Dans les cas sévères, il peut survenir une défaillance circulatoire et respiratoire, pouvant engager le pronostic vital, avec une issue fatale rapportée dans de très rares cas.

Les estimations de la prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	% de prévalence
Africain/Éthiopien	29%
Afro-américain	3,4% à 6,5%
Asiatique	1,2% à 2%
Caucasien	3,6% à 6,5%
Grec	6,0%
Hongrois	1,9%
Européen du Nord	1% à 2%

« Enfants dont la fonction respiratoire est altérée

L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les enfants dont la fonction respiratoire est altérée, y compris en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatisme ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes liés à la toxicité de la morphine. »

[...]

Rubrique 4.6 - Fertilité, grossesse et allaitement

[...]

« <La codéine> <Nom du produit (si le produit contient une association)> est contre-indiqué(e) pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Aux doses thérapeutiques habituelles, la codéine et son métabolite actif passent très faiblement dans le lait maternel, ce qui *a priori*, n'expose pas le nourrisson allaité au risque de survenue d'effets indésirables. Toutefois, si la femme qui allaite est un métaboliseur ultrarapide des substrats du CYP2D6, des taux plus élevés du métabolite actif, la morphine, peuvent être présents dans le lait maternel ce qui peut, dans de très rares cas, entraîner des effets des opiacés qui peuvent être fatals pour le nourrisson allaité. »

[...]

Rubrique 4.8 Effets indésirables

[...]

« 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 – voir Annexe V*.

*[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.] »*

NOTICE

[Le libellé suivant doit être inclus dans la notice des autorisations de mise sur le marché :]

[...]

Rubrique 2 - Quelles sont les informations à connaître avant de <prendre> <utiliser> <nom du produit> ?

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais <nom du produit> :

« Si vous avez moins de 12 ans »

« Si vous savez que votre organisme métabolise très rapidement la codéine en morphine »

« Si vous allaitez »

[...]

Adolescents âgés de plus de 12 ans

<La codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> pour le traitement <de la toux><et/ou><du rhume>¹ n'est pas recommandé(e) chez les adolescents dont la fonction respiratoire est altérée.

[...]

Avertissements et précautions

[Remarque : Pour les produits indiqués uniquement dans la toux et/ou le rhume:]

« La codéine est transformée en morphine par une enzyme dans le foie. La morphine est la substance qui produit les effets de la codéine. Certaines personnes possèdent des variantes de cette enzyme, ce qui peut avoir un impact différent selon les personnes. Ainsi chez certaines d'entre elles, la codéine n'est que très peu ou pas du tout transformée en morphine par l'organisme. La codéine administrée n'aura alors pas d'effet sur leur toux. D'autres personnes sont plus susceptibles de ressentir des effets indésirables graves, car une très grande quantité de morphine est produite. Si vous remarquez l'un quelconque des effets indésirables suivants, vous devez arrêter de prendre ce médicament et consulter immédiatement un médecin : respiration lente ou superficielle, confusion mentale, somnolence, pupilles contractées, nausées ou vomissements, constipation, perte d'appétit. »

[Remarque : Pour les produits indiqués dans la toux et/ou le rhume **et la douleur** :]

« La codéine est transformée en morphine par une enzyme dans le foie. La morphine est la substance qui produit les effets de la codéine et soulage la douleur et les symptômes de toux. Certaines personnes possèdent des variantes de cette enzyme, ce qui peut avoir un impact différent selon les personnes. Ainsi chez certaines d'entre elles, la codéine n'est que très peu ou pas du tout transformée en morphine par l'organisme. La codéine administrée ne soulagera alors pas suffisamment leur douleur ou leur toux. D'autres personnes sont plus susceptibles de ressentir des effets indésirables graves, car une très grande quantité de morphine est produite. Si vous remarquez l'un quelconque des effets indésirables suivants, vous devez arrêter de prendre ce médicament et consulter immédiatement un médecin : respiration lente ou superficielle, confusion mentale, somnolence, pupilles contractées, nausées ou vomissements, constipation, perte d'appétit. »

Grossesse et allaitement

[...]

« Ne prenez pas <de codéine><Nom du produit (si le produit contient une association)> tant que vous allaitez. La codéine et la morphine passent dans le lait maternel. »

[...]

Rubrique 4 - Quels sont les effets indésirables éventuels ?

[...]

« Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en annexe V***. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.