

## REUNION COMMISSION AMM N°498 DU 28 AVRIL 2011

### RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION ANTARENE CODEINE 200MG/30MG, COMPRIME PELLICULE ANTARENE CODEINE 400MG/60MG, COMPRIME PELLICULE

#### INTRODUCTION

Le Laboratoire Elerte a déposé en mai 2004 une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché pour les spécialités Antarène-Codéine. Au cours de l'évaluation, des renseignements complémentaires ont été demandés au laboratoire et en particulier, une étude cinétique. Le 5 octobre 2009, l'Afssaps a octroyé une Autorisation de Mise sur le Marché au laboratoire Elerte pour ses deux spécialités Antarène codéine 200mg/30 mg, comprimé pelliculé et Antarène codéine 400mg/60mg, comprimé pelliculé.

Ces spécialités sont constituées d'une association fixe d'un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS), l'ibuprofène, et d'un opioïde faible de palier 2, la codéine.

Les demandes d'AMM ont été faites selon la réglementation française et européenne en vigueur concernant les associations de principes actifs, dans le cadre d'une demande bibliographique.

Par ailleurs les recommandations du « guideline » européen sur les associations fixes de principes actifs<sup>1</sup> définissent les indications pour ce type de produits :

- En première intention, pour des patients n'ayant jamais été traités par aucune des substances,
- En deuxième intention, lorsqu'une monothérapie par une des deux substances n'a pas démontré un rapport bénéfice / risque favorable,

Les prérequis sur les données à fournir sont également définis dans le « guideline » européen.

- Au vu du dossier déposé par le laboratoire et son évaluation, les spécialités Antarène codéine ont été indiquées, dans le traitement des épisodes douloureux de courte durée, d'intensité moyenne à sévère, ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul, chez l'adulte.

#### DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données chimiques et pharmaceutiques satisfont aux exigences actuelles et n'appellent pas de commentaire particulier.

#### DONNEES TOXICOLOGIQUES

Aucune donnée toxicologique spécifique à l'association fixe Antarène Codéine n'a été fournie dans le dossier, ce qui est acceptable. Le dossier toxicologique repose sur les dossiers toxicologiques de l'ibuprofène et de la codéine, données très largement connues et déjà évaluées.

---

<sup>1</sup> Note for guidance on fixed combination medicinal products. CPMP/EWP/240/95-October 1996

## DONNEES CLINIQUES

Le laboratoire Elerte a initialement fait une demande d'AMM pour 3 spécialités associant ibuprofène et codéine respectivement aux dosages suivants :

- 100 mg / 15 mg, destiné à l'enfant âgé de 6 à 12 ans,
- 200 mg / 30 mg, destiné à l'adulte et à l'enfant de plus de douze ans,
- 400 mg / 60 mg, destiné à l'adulte.

La justification de cette demande pour une association fixe repose sur le fait que ces deux molécules agissent à des niveaux différents du processus douloureux (périphérique et central) et qu'en conséquence leur mécanisme d'action est complémentaire. La même justification pharmacodynamique a abouti au développement et à la commercialisation d'autres associations fixes d'antalgiques d'action périphérique (essentiellement paracétamol) et d'opioïdes faibles (tramadol, codéine, poudre d'opium). Ce type d'association permet une meilleure observance du traitement lorsque l'intensité de la douleur nécessite une association antalgique périphérique-opioïde faible ou lorsqu'un antalgique périphérique seul est insuffisant.

Ce rationnel est en accord avec les recommandations européennes issues du « guideline » européen sur les associations fixes qui définit les avantages potentiels à obtenir afin de prétendre à avoir une AMM pour ce type de produit.

Afin de soutenir ses demandes d'un point de vue clinique, le laboratoire a fourni des données bibliographiques, reprenant les résultats d'études ayant évalué l'association ibuprofène-codéine à différents dosages, dans plusieurs modèles de douleur aiguë et notamment en comparaison avec chacun des composés utilisé seul.

Concernant les études cinétiques, le dossier présenté faisait référence à la cinétique connue de l'ibuprofène et de la codéine administrés seuls et fournissait plusieurs données bibliographiques, en particulier concernant la cinétique de l'association chez l'enfant et l'adulte.

### Pharmacocinétique de l'association :

3 études publiées sont présentées afin d'évaluer la pharmacocinétique de l'association ibuprofène-codéine.

Ces études évaluent les associations suivantes :

- ibuprofène 400 mg, codéine 60 mg, ibuprofène 400 mg et codéine 30 mg en 2 comprimés, ibuprofène 400 mg et codéine 30 mg un 1 seul comprimé, ibuprofène 400 mg et codéine 60 mg en 2 comprimés, ibuprofène 400 mg et codéine 60 mg un 1 seul comprimé (étude Kaltenbach, 1994<sup>2</sup>).

Les résultats de cette étude montrent une différence significative des C<sub>max</sub> d'ibuprofène, plus élevées après administration des comprimés renfermant l'association par rapport à l'administration simultanée des comprimés simples. Les T<sub>max</sub> étaient également plus rapides de 30%. Par contre la biodisponibilité (AUC) et la t<sub>1/2</sub> n'étaient pas modifiées.

Pour la codéine, il a été observé une discrète augmentation des C<sub>max</sub> lors de l'administration des comprimés renfermant l'association, les différences n'étaient pas significatives, celles-ci étaient associées à un T<sub>max</sub> un peu plus court. La biodisponibilité et la t<sub>1/2</sub> n'étaient pas modifiées.

- comparaison de la biodisponibilité de la codéine (25 mg de phosphate de codéine) et de l'ibuprofène (200 mg) après administration orale des traitements seuls ou en association (étude

---

<sup>2</sup> Kaltenbach ML, Mohammed SS, Mullersman G, Perrin JH & Derendorf H. Pharmacokinetic evaluation of two ibuprofen-codeine combinations. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 1994, 32(4):210-4

Laneury 1998<sup>3</sup>). Etude réalisée en trois périodes différentes, séparées chacune par un wash-out de 6 jours, chez 24 volontaires sains.

La biodisponibilité relative de la codéine et de l'ibuprofène, seuls ou en association était respectivement de 106±24% et 101±19%.

Cette publication démontre que l'association des deux antalgiques ne modifie pas la pharmacocinétique de chacun d'eux, à l'exception des Tmax et Cmax de l'ibuprofène, mais la forme pharmaceutique utilisée n'étant pas rapportée, il n'est pas possible d'en déduire la responsabilité.

- ibuprofène 600 mg et de la codéine 30 mg administrés seules ou en association (comprimé unique) (étude Portoles 2002<sup>4</sup>). Etude de phase I, ouverte, comparative, cross-over, 3 bras, randomisée, comparant chez 24 volontaires sains la biodisponibilité de l'ibuprofène 600 mg et de la codéine 30 mg administrés seules ou en association (comprimé unique).

Les résultats montrent que l'association conduit à des Cmax significativement plus élevées pour l'ibuprofène et la codéine, les IC 90 débordent la valeur de 125% d'équivalence. De même la biodisponibilité de la codéine est augmentée et la bioéquivalence n'est pas démontrée. Ces différences ont été attribuées par les auteurs à la forme galénique.

Les données bibliographiques fournies ne permettant pas de conclure à l'absence d'interaction cinétique entre les deux substances, il est demandé à la firme de fournir une étude cinétique comparant chez l'adulte volontaire sain la biodisponibilité des comprimés objets de la demande d'AMM à celle observée après administration simultanée de comprimés d'ibuprofène et de codéine commercialisés.

Part ailleurs, il ne semble pas que l'intérêt de l'association de la codéine à l'ibuprofène soit bien établi chez l'enfant (par rapport à l'intérêt de l'association paracétamol-codéine) et le dossier fourni ne contient aucune information concernant la population pédiatrique.

Enfin, il est nécessaire d'avoir des données concernant l'homothétie des 3 dosages.

La firme fournit suite à cette première évaluation (fin 2006) une étude cinétique évaluant la biodisponibilité chez le volontaire sain, à jeun, après prise unique d'un comprimé de phosphate de codéine 30 mg, d'ibuprofène 200 mg ou de l'association phosphate de codéine 30 mg-ibuprofène 200 mg.

Les résultats de cet essai, qui portent sur les moyennes des AUC<sub>0-t</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique de l'administration à la dernière valeur observée à l'instant t), des AUC<sub>0-∞</sub> (aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini) et des Cmax (concentration plasmatique maximale) sont compris dans l'intervalle de confiance d'acceptation de [0,80 – 1,25].

Au total, cette étude confirme l'absence d'interaction entre les principes actifs administrés seuls et en association.

La firme fournit également une réponse permettant de vérifier l'homothétie entre les deux dosages.

## Efficacité

---

<sup>3</sup> Laneury JP, Duchene P, Hirt P, Delarue A, Gleizes S, Houin G & Molinier P. Comparative bioavailability study of codeine and ibuprofen after administration of the two products alone or in association to 24 healthy volunteers. Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1998, 23(2):185-9

<sup>4</sup> Portoles A, VARGAS E, Burgos A, Moreno E, Garcia M, Terleira A, Caturla MC & Moreno A. Pharmacokinetic study of a new ibuprofen 600 mg plus codeine 30 mg combination versus ibuprofen or codeine alone in single oral doses in healthy volunteers. Clin. Drug Invest., 2002, 22(1):41-9

La firme fournit les publications de 15 études cliniques, publiées entre 1982 et 1995 et ayant évalué l'efficacité et la sécurité de nombreuses associations ibuprofène-codéine dans divers modèles de douleurs : post extraction dentaire (10), après chirurgie gynécologique (épisiotomie, césarienne, chirurgie gynécologique, 3), prothèse de hanche (1) et prothèse de genou (1).

Aucune étude d'efficacité ou de sécurité à la dose proposée (100/15) n'a été réalisée chez l'enfant de 6 à 12 ans. De plus, les posologies recommandées pour l'association dosée à 100 mg/15 mg sont inférieures en ibuprofène aux recommandations actuelles. L'adjonction d'un antalgique tel que la codéine n'est pas licite dans ces conditions. En conséquence, cette demande concernant la forme dosée à 100 mg d'ibuprofène – 15 mg de codéine initialement destinée à l'enfant âgé de 6 à 12 ans a été refusée et les deux autres dosages ont été strictement réservés à l'adulte.

Parmi les études cliniques fournies, 5 ont évalué une des doses proposées pour l'AMM. De plus, une méta-analyse (1998) est fournie.

- Etude Cooper<sup>5</sup>: étude randomisée en double insu en administration unique chez 249 patients d'âge moyen 23 ans ayant subi une extraction dentaire et présentant une douleur modérée à sévère et comparant :

Codéine 60 mg (n=41), aspirine 650 mg (n=38), ibuprofène 400 mg (n=38), aspirine 650 mg + codéine 60 mg (n=45), ibuprofène 400 mg + codéine 60 mg (n=41) et placebo (n=46).

Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient les suivants : somme des différences d'intensité de la douleur (SPID), score de soulagement total de la douleur (TOTPAR) et appréciation globale du patient au cours des quatre heures suivant l'administration du traitement. Les différents groupes de patients étaient comparables à l'inclusion. Les résultats étaient analysés par une analyse de variance et en cas de résultats significatif des comparaisons étaient réalisées.

Les résultats montrent une différence statistiquement significative en faveur de l'association ibuprofène 400 mg + codéine 60 mg versus codéine 60 mg seule (SPID 4,71 pour l'association versus 0,95 pour codéine seule,  $p < 0,01$ ).

- Etude Sunshine<sup>6</sup>: étude randomisée en double insu en administration unique chez 195 patientes d'âge moyen 26 ans présentant une douleur sévère suite à une intervention chirurgicale gynécologique ou une épisiotomie et comparant :

Ibuprofène 400 mg + codéine 60 mg (n=40), ibuprofène 200 mg + codéine 30 mg (n=40), codéine 60 mg (n=37), ibuprofène 400 mg (n=38) et placebo (n=40).

Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient le soulagement de la douleur, les différences d'intensité de la douleur (PID), la somme des différences d'intensité de la douleur (SPID), le score de soulagement total de la douleur (TOTPAR) évalués pendant les quatre heures suivant l'administration. Ces critères étaient évalués à l'aide d'une ANOVA pour tester l'hypothèse de l'absence de différence entre les différents groupes. En cas de différence statistiquement significative des tests étaient réalisés pour évaluer la différence entre les groupes.

Les patientes étaient stratifiées selon le type de douleur (post-opératoire (54%) ou épisiotomie (46%).

Une différence significative ( $p \leq 0,05$ ) pour les PID entre ibuprofène 400 mg et chacune des combinaisons versus placebo a été retrouvée (à partir de 2 heures pour ibuprofène 200 mg-codéine 30 mg, de ½ heure pour ibuprofène 400 mg- codéine 60 mg, et de 2 heures pour ibuprofène 400 mg). Pour codéine 60 mg la PID n'est statistiquement significative versus placebo qu'à 2 heures. La SPID et le TOTPAR sont statistiquement significatifs en faveur des traitements versus placebo ( $p \leq 0,05$ ).

L'association ibuprofène 400 mg – codéine 60 mg est statistiquement supérieure à codéine 60 mg pour la PID à partir de la première heure (1,60 versus 1,24,  $p \leq 0,05$ ) et pour SPID et TOTPAR (6,90 versus 4,81 et 10,23 versus 7,04 respectivement,  $p \leq 0,05$ ).

---

<sup>5</sup> Cooper SA, Engel J, Ladov M, Precheur H, Rosenheck A & Rauch D. Analgesic efficacy of an ibuprofen-codeine combination. *Pharmacotherapy*, 1982, 2(3):162-7

<sup>6</sup> Sunshine A, Roure C, Olson N, Laska EM, Zorilla C & Riviera J. Analgesic efficacy of two ibuprofen codeine combinations for the treatment of postepisiotomy and postoperative pain. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1987, 42(4):374-80

Ibuprofène 400 mg – codéine 60 mg est statistiquement supérieur à ibuprofène 400 mg pour les PID à ½ heure, 1 et 2 heures (0,80 versus 0,47, 1,60 versus 1,11 et 1,80 versus 1,37 respectivement,  $p \leq 0,05$ ) ainsi que pour la SPID et le TOTPAR 6,90 versus 5,34 et 10,23 versus 8,09 respectivement,  $p \leq 0,05$ ).

Etude Hellman<sup>7</sup>: étude en double insu, randomisée en dose répétée (deux administrations séparées d'au moins 2 heures) chez 118 patients d'âge moyen 25,3 ans suite à une extraction dentaire et comparant :

Ibuprofène 200 mg – codéine 30 mg (n=47), acide acétylsalicylique 500 mg – codéine 30 mg (n=39) et codéine 30 mg (n=48). L'intensité initiale moyenne de la douleur était comprise entre 59,2 et 61,6 (sur une échelle de 0 à 100 mm) en fonction des groupes. Les résultats montrent une différence statistiquement significative en faveur de l'association ibuprofène – codéine par rapport aux deux autres groupes en ce qui concerne :

- le pourcentage de réduction de la douleur après la première prise : 63,6% pour ibuprofène – codéine, 44,7% pour acide acétylsalicylique – codéine, 26% pour codéine ( $p < 0,005$ )
- la durée de l'effet après la première prise : 8,27h pour ibuprofène – codéine, 6,27h pour acide acétylsalicylique – codéine, 5,58h pour codéine ( $p < 0,005$ )
- le pourcentage de réduction de la douleur après la deuxième prise : 66,6% pour ibuprofène – codéine, 51,5% pour acide acétylsalicylique – codéine, 31,8% pour codéine ( $p < 0,005$ )
- la durée de l'effet après la deuxième prise : 9,53h pour ibuprofène – codéine, 8,32h pour acide acétylsalicylique – codéine, 7,75h pour codéine ( $p < 0,005$ )

Etude Petersen<sup>8</sup>: étude randomisée, cross-over en double insu en dose répétées (deux administrations séparées d'au moins deux heures) chez 60 patients d'âge moyen 22,5 ans suite à une extraction dentaire et comparant :

Ibuprofène 400 mg – codéine 60 mg (n=29) et ibuprofène 400 mg (n=31).

La douleur moyenne à l'inclusion était d'intensité moyenne (50,2 pour le groupe ibuprofène – codéine et 46,3 pour le groupe codéine). Le délai entre les deux opérations était d'environ 40 jours pour les deux groupes.

Les critères de jugement étaient : la diminution de la douleur en % ( $PR = (P_0 - P) \times 100 / P_0$ ), la durée de l'effet et l'index de diminution de la douleur ( $PR \times t$ ).

Lors de l'analyse statistique de l'effet de la première dose, un effet rémanent ( $p < 0,1$ ) a été retrouvé entre les deux périodes en ce qui concerne les critères de jugement. En conséquence, l'analyse a été réalisée en groupes parallèles, sur la première période. Cette analyse montre, après la première administration, une diminution de la douleur de 63% dans le groupe ibuprofène – codéine versus 50% dans le groupe ibuprofène ( $p = 0,12$ ), une durée de l'effet de 7,5 h pour l'association versus 6,3 h pour l'ibuprofène seul ( $p = 0,065$ ) et un index de diminution de la douleur de 518 pour l'association versus 338 pour l'ibuprofène seul ( $p = 0,022$ ).

Après la 2<sup>ème</sup> administration, la diminution de la douleur est de 67% pour l'association versus 52% pour l'ibuprofène seul ( $p = 0,089$ ), la durée de l'effet est similaire entre les deux groupes et l'index de diminution de la douleur est de 517 pour l'association versus 330 pour l'ibuprofène seul ( $p = 0,020$ ).

Etude Quiding<sup>9</sup>: étude en cross over randomisée, en double insu (3 bras, 3 périodes) comparative en dose unique et répétée chez 26 patients d'âge moyen 53 ans présentant une douleur persistante de coxarthrose et comparant :

Ibuprofène 200 mg – codéine 30 mg, ibuprofène 200 mg et placebo. Les traitements étaient administrés de la façon suivante : après un wash-out de 2 jours avec possibilité de prendre du paracétamol comme traitement de secours, une première dose à 10h, suivie d'une deuxième à 18h et ensuite une dose toutes les 4 heures jusqu'à un total de 6 doses.

<sup>7</sup> Hellman M, Ahlström U, Andersson L, and Strid S. Analgesic efficacy of an ibuprofen-codeine combination in patients with pain after removal of lower third molars. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1992, 43:347-50

<sup>8</sup> Petersen JK, Hansson F & Strid S. The effect of an ibuprofen-codeine combination for the treatment of patients with pain after removal of lower third molars. Oral. Maxillofac. Surg., 1993, 51(6):637-40

<sup>9</sup> Quiding H, Grimstad J, Rusten K, Stubhaug A, Bremnes J and Breivik H. Ibuprofen plus codeine, ibuprofen, and placebo in a single- and multidose cross-over comparison for coxarthrosis pain. Pain, 1992, 50(3):303-7

Aucune différence n'a été retrouvée après la première dose entre les 3 traitements. A la fin de l'étude, la douleur était de 11, 19 et 33 mm pour l'association ibuprofène – codéine, ibuprofène seul et placebo respectivement et la douleur moyenne après administration était de 10, 17 et 29 mm respectivement. Ces différences étaient statistiquement significatives pour l'association versus ibuprofène seul ( $p < 0.05$ ), pour l'association versus placebo ( $p < 0.01$ ) et pour ibuprofène versus placebo ( $p < 0.05$ ).

Pendant la période d'étude, 1 patient recevant l'association, 4 recevant l'ibuprofène et 6 recevant le placebo ont pris un traitement de secours.

Méta-analyse Po et Zhang<sup>10</sup>: cette meta-analyse a évalué l'efficacité de l'ibuprofène seul et en association avec la codéine ou la caféine dans la douleur post-opératoire.

40 études ont été retenues.

L'ibuprofène est statistiquement supérieur au placebo pour toutes les doses testées (entre 50 et 400 mg). L'association ibuprofène 400 mg – codéine 60 mg s'est montrée statistiquement supérieure à l'ibuprofène seul lorsque ces deux traitements sont directement comparés.

### Sécurité :

Aucun effet indésirable grave ou arrêt de traitement dû à un effet indésirable n'a été rapporté dans ces études. Le pourcentage d'effets indésirables rapporté varie en fonction des études et des traitements, avec un pourcentage d'effets indésirables rapportés entre 10 et 44% pour l'association, 9 à 29% pour l'ibuprofène seul, 16.7% à 27% pour la codéine 10 à 23% pour le placebo. Ces EI étaient principalement une somnolence, des nausées ou une sensation de faiblesse. Il faut cependant souligner que les patients étaient en période post-opératoire dans la majorité des études ce qui peut expliquer en partie la survenue de ce type d'effets. De plus, les traitements étaient courts, variant de la prise unique à l'administration de 6 doses en 48 heures.

### Conclusion :

Les études fournies ont porté sur un collectif de 648 patients d'âge moyen 24 ans pour les études en post-opératoire et 56 ans pour l'étude dans la coxarthrose.

Toutes ces études étaient réalisées avec une méthodologie satisfaisante, c'est-à-dire randomisées, en double insu, en groupes parallèles pour 3 d'entre elles et cross over pour les deux autres.

Les modèles de douleur retenus sont conformes à ceux recommandés dans le guideline concernant le traitement des douleurs nociceptives<sup>11</sup> : extraction dentaire ou chirurgie viscérale pour ce qui concerne la douleur post-opératoire permettant de demander une indication dans la douleur aiguë modérée à sévère. Le modèle de coxarthrose est plus un modèle de douleur chronique mais la durée du traitement dans cette étude (48 heures) permet de la rattacher à un modèle de douleur aiguë.

Ces études ont montré une différence statistiquement significative sur les différents critères de douleur évalués en faveur de l'association ibuprofène-codéine versus chacun des traitements administrés seuls.

De plus, une méta-analyse confirme la supériorité de l'association ibuprofène-codéine versus ibuprofène seul lorsque ces deux traitements sont directement comparés entre eux.

La sécurité des différents traitements administrés est satisfaisante. Aucun effet indésirable grave ni arrêt de traitement dû à un effet indésirable n'a été rapporté. La fréquence élevée de somnolence, nausées et sensation de faiblesse est très probablement liée en partie à la période post-opératoire pendant laquelle les patients ont été évalués. Par ailleurs le profil de sécurité de ces deux substances est connu et les contre-indications, mises en garde et effets indésirables de chacune des deux substances sont mentionnés dans le RCP.

---

<sup>10</sup> Po AL & Zhang WY. Analgesic efficacy of ibuprofen alone and in combination with codeine or caffeine in post-surgical pain: a meta-analysis. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1998, 53(5):303-11

<sup>11</sup> Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of nociceptive pain CPMP/EWP/612/00 May 2003

L'évaluation de ces données permet de conclure à l'intérêt de cette association, en limitant cependant les indications au traitement des épisodes douloureux de courte durée, d'intensité moyenne à sévère, ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul, chez l'adulte et en inscrivant ces deux spécialités sur liste I.

#### **RAPPORT BENEFICE / RISQUE**

Les deux principes actifs utilisés dans l'association fixe ont un rapport bénéfice / risque respectif bien identifié. L'association de deux antalgiques de mode d'action différents permet une action complémentaire sur la douleur.

Les dosages proposés par le laboratoire Elerté pour l'association fixe d'ibuprofène et de codéine (200 mg/30 mg et 400 mg/60 mg) sont en accord avec les doses utilisées actuellement dans le traitement des douleurs d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde utilisé seul.

Au regard des différentes données fournies par le laboratoire, l'association fixe d'ibuprofène/codéine a été considérée comme supérieure par rapport à chacun des composés utilisés seuls, qui sont des principes actifs bien connus quant à leur profil de sécurité.

#### **CONCLUSION**

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été accordée à Antarène Codéine 200mg/30mg et Antarène Codéine 400mg/60mg, comprimé pelliculé dans l'indication clinique suivante :

« Traitement des épisodes douloureux de courte durée, d'intensité moyenne à sévère, ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul, chez l'adulte ».