

**IZALGI 500 mg/25 mg, gélule. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Pour une gélule : paracétamol : 500,00 mg, poudre d'opium (titrée à 10% m/m en morphine base anhydre) : 25,00 mg. Excipients : Stéarate de magnésium. Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172), bleu patente V.

**FORME PHARMACEUTIQUE :** Gélule. Gélule verte N°0 allongée contenant une poudre de couleur légèrement grisâtre.

**DONNEES CLINIQUES : INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls.

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :**

Mode d'administration : Voie orale. Les gélules sont destinées à être ingérées telles quelles à l'aide d'un grand verre d'eau.

Posologie : Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie d'IZALGI 500 mg/25 mg, gélule doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient. La posologie usuelle est de 1 gélule, à renouveler si besoin au bout de 4 à 6 heures. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 4 gélules par jour. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments associés. LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique Surdosage). La dose totale journalière de paracétamol ne doit pas excéder 3 grammes/jour dans les situations suivantes : poids < 50kg, insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), alcoolisme chronique, dénutrition chronique, jeûne prolongé, sujet âgé. La poudre d'opium est titrée à 10% de morphine ce qui correspond à 2,5 mg de morphine par gélule. Les prises doivent toujours être espacées d'au moins 4 heures. Les prises systématiques régulièrement réparties sur les 24h permettent d'éviter les oscillations de la douleur. Il n'existe pas de données d'efficacité et de sécurité au-delà de 10 jours de traitement (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Sujet âgé : la posologie sera diminuée, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.

Enfants et adolescents : Ce médicament est contre-indiqué chez l'enfant en dessous de 15 ans compte-tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique Contre-indications).

**COÛT DU TRAITEMENT JOURNALIER :** 0,16 € à 0,63 €.

**CONTRE-INDICATIONS :** Enfants de moins de 15 ans, hypersensibilité au paracétamol, à la poudre d'opium ou à l'un des excipients, mentionnés à la rubrique Composition qualitative et quantitative, insuffisance hépatocellulaire sévère (avec ou sans encéphalopathie) (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence de poudre d'opium), grossesse, allaitement, association aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) et aux morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

**MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :**

Mises en garde spéciales : Ce médicament contient du paracétamol. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments associés. LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique Surdosage). Dans les situations suivantes, la dose totale de 3 grammes/jour ne devra pas être dépassée (voir rubrique Posologie et mode d'administration) : poids < 50kg, insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min), alcoolisme chronique, dénutrition chronique, jeûne prolongé, sujet âgé. L'utilisation prolongée et à des doses supérieures à celles recommandées peut conduire à un état de pharmacodépendance. Chez les patients prédisposés, le traitement doit se faire sous surveillance médicale. IZALGI 500 mg/25 mg, gélule ne doit être utilisée qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, suivant l'étiologie de la douleur et le profil du patient.

**Précautions d'emploi :** Il est recommandé de ne pas dépasser les doses conseillées et de respecter l'intervalle minimal d'administration.

Patients âgés : Chez les personnes âgées et très âgées, la sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets centraux (confusion) ou digestifs, associée à une baisse de la fonction rénale, doit inciter à la prudence. La posologie devra être réduite en augmentant l'intervalle entre les prises (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Patients atteints d'insuffisance rénale : La posologie devra être réduite en augmentant l'intervalle entre les prises (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire : IZALGI 500 mg/25 mg, gélule n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, en raison de l'absence d'évaluation dans cette population. La poudre d'opium peut précipiter ou aggraver l'encéphalopathie (voir rubrique Contre-indication).

Sujets porteurs d'un déficit en G6PD : Des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés chez ces patients avec des doses élevées de paracétamol, c'est-à-dire supérieures à la posologie maximale quotidienne recommandée. Il est important de respecter les posologies.

Autres : En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement. L'absorption d'alcool est déconseillée pendant le traitement. Du fait de la présence d'opium, une pathologie uréthro-prostatique ou vésicale, fréquente chez le sujet âgé, expose au risque de rétention urinaire. En cas d'hypertension intracrânienne, la poudre d'opium risque d'augmenter l'importance de cette hypertension. La co-prescription de traitements psychotropes, dépresseurs du SNC ou avec un effet anti-cholinergique augmentent la survenue d'effets indésirables (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Il est impératif de s'assurer de l'absence de syndrome occlusif avant de mettre en route le traitement. La constipation est un effet indésirable connu de la poudre d'opium. Chez le patient cholecystectomisé, la poudre d'opium 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. En cas de toux productive, la poudre d'opium peut entraver l'expectoration. L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que cette spécialité contient de la morphine et que cette substance active est inscrite sur la liste des substances dopantes.

**INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS :**

**LIEES AU PARACETAMOL :**

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

**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/jour) 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.

**Interférence 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.

**LIEES A L'OPIUM :**

Associations contre-indiquées :

**Morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) :** diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

**Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) :** risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations déconseillées :

**Alcool (boisson ou excipient) :** majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation des machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :

**Autres analgésiques morphiniques agonistes, antitussifs morphine-like, antitussifs morphiniques vrais, barbituriques, benzodiazépines et apparentés :** risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

**Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, anxiolytiques et hypnotiques, neuroleptiques, clonidine et apparentés, thalidomide :** majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation des machines.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT :**

Grossesse : La présence de poudre d'opium conditionne la conduite à tenir. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de certaines substances contenues dans la poudre d'opium (ex : morphine, codéine). Il n'existe pas de données cliniques suffisamment pertinentes pour évaluer le risque malformatif de ce médicament dans l'espèce humaine. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques de ce médicament et envisager une surveillance néonatale : risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse, et cela quelle que soit la dose ; risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses, même en traitement bref, avant ou pendant l'accouchement. Par conséquent, IZALGI 500 mg/25 mg, gélule ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement : Le passage de cette spécialité dans le lait maternel n'est pas connu. Toutefois, en raison de la présence de dérivés morphinomimétiques et du passage de la morphine dans le lait maternel, ce médicament est contre-indiqué lors de l'allaitement.

**EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES :** Les effets d'IZALGI 500 mg/25 mg, gélule sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines doivent être prudents car il existe un risque de somnolence lié à la présence de poudre d'opium.

**EFFETS INDÉSIRABLES :** Au cours des études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec les fréquences suivantes : très fréquents (≥1/10) ; fréquents (≥1/100, < 1/10) ; peu fréquents (≥1/1000, <1/100) ; rares (≥1/10000, <1/1000) ; très rares (<1/10000), incluant les cas isolés.

Système organe / classe (MedDRA)	Fréquents ≥1/100, <1/10	Peu fréquents ≥1/1000, <1/100	Rares ≥1/10000, <1/1000	Très rares <1/10000 incluant des notifications isolées
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité à type de malaise et d'œdème	
Affections gastro-intestinales			Constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales	Hémorragie gastro-intestinale
Affections du système nerveux		Insomnie, somnolence		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Erythème, urticaire, prurit	

**LIES AU PARACETAMOL** : Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par paracétamol seul : quelques rares réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rashes cutanés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. Des très rares cas de réactions cutanées graves (par exemple, toxidermies bulleuses de type syndrome de Stevens Johnson et Lyell, pustulose exanthématique aiguë). Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **LIES A LA POUDRE D'OPIUM** : Les effets indésirables de la poudre d'opium sont comparables à ceux des autres opiacés. Possibilité de : somnolence, confusion, sédation, excitation, euphorie, dysphorie, cauchemars, en particulier chez le sujet âgé, avec éventuellement hallucinations ; dépression respiratoire, bronchospasme (voir rubrique Contre-indication) ; augmentation de la pression intracrânienne ; nausées, vomissements, constipation ; syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés ; pancréatite aiguë ; myosis, états vertigineux ; dysurie et rétention urinaire ; prurit, urticaire et rash. Pharmacodépendance et syndrome de sevrage (lors d'une utilisation prolongée à des doses supratherapeutiques). **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](http://www.ansm.sante.fr). **SURDOSAGE** : LIE AU PARACETAMOL : Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente), pouvant conduire à une insuffisance hépatique sévère, potentiellement mortelle, est particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants et les adolescents, chez les patients présentant une affection hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients dénutris, chez les patients de moins de 50 kg. **Symptômes** : A une phase précoce, l'intoxication peut être totalement asymptomatique. Généralement dans les 24 premières heures apparaissent des nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales. Dans les 12 à 48 heures après l'ingestion, peuvent apparaître une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine. Un surdosage peut provoquer une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Une atteinte toxique rénale avec nécrose tubulaire aiguë et insuffisance rénale peut survenir même en absence d'insuffisance hépatique. Une hyperamylasémie et plus rarement des pancréatites aiguës ont été observées. **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 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. LIE A LA POUDRE D'OPIUM : En cas de surdosage, une dépression du système nerveux central (troubles de la conscience, dépression respiratoire) et un iléus peuvent être observés. Les enfants peuvent être plus sensibles aux effets sur le système nerveux central. Traitement : évacuation digestive, maintien des fonctions vitales. En cas de dépression respiratoire : ventilation assistée et antagoniste morphinique (naloxone). **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** : Classe pharmacothérapeutique : Paracétamol en association sauf aux psycholeptiques, code ATC : N02BE51. Ce médicament est un antalgique de palier 2 (selon la classification OMS) associant deux substances actives : Paracétamol : analgésique et antipyrétique. Le paracétamol a un mode d'action essentiellement central. Opium : analgésique opiacé avec un mécanisme d'action central et périphérique. Dans une étude comparative, randomisée, en double insu, en groupes parallèles versus placebo et en administration unique, conduite chez 232 patients ayant subi une extraction dentaire de la 3<sup>ème</sup> molaire incluse, il a été démontré que l'efficacité antalgique des associations paracétamol, caféine, poudre d'opium 500mg/50mg/25mg et 500mg/50mg/50mg était supérieure au placebo et non inférieure au tramadol 100 mg, un antalgique de palier 2. Une étude clinique comparative, randomisée, en double insu et en groupes parallèles conduite chez 1141 patients présentant une gonarthrose douloureuse a testé différents dosages de l'association paracétamol, poudre d'opium : 500mg/10mg, 500mg/25mg et 500mg/50mg versus un antalgique de palier 2, associant paracétamol, codéine 500mg/30mg. Les traitements étaient administrés pendant 10 jours, à raison de 3 à 4 gélules par jour. Cette étude a permis d'identifier l'association paracétamol, poudre d'opium 500mg/25mg comme étant celle qui contenait la dose minimale de poudre d'opium permettant de démontrer une non infériorité par rapport à l'association antalgique de référence (paracétamol, codéine 500mg/30mg). **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES** : **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. Une étude d'interaction n'a pas montré de modification des paramètres pharmacocinétiques du paracétamol par la poudre d'opium. **POUDRE D'OPIUM** : **Absorption** : Les alcaloïdes de l'opium sont rapidement absorbés après administration orale. Les concentrations sériques maximales de morphine, principal alcaloïde de la poudre d'opium, sont obtenues en 2 à 4 heures. L'effet de premier passage hépatique est supérieur à 50%. **Distribution** : Après absorption, la morphine est liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30%. **Métabolisme** : Les alcaloïdes de l'opium sont métabolisés de façon importante en dérivés glucuroconjugués qui subissent un cycle entérohépatique. Le 6-glucuronide est un métabolite de la morphine environ 50 fois plus actif que la substance-mère. La morphine est également déméthylée, ce qui conduit à un autre métabolite actif, la normorphine. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine (seul métabolite actif) et la norcodéine. La codéine étant présente dans la poudre d'opium à des quantités dix fois inférieures à celles de la morphine, sa transformation hépatique a peu de conséquence sur la biodisponibilité globale en morphine. **Élimination** : L'élimination des dérivés glucuroconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'élimination fécale est faible (< 10%). **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE** : Dans les études de toxicité aiguë portant sur l'association paracétamol/poudre d'opium, la dose létale (DL) 50 par voie orale s'est avérée supérieure à 2000 mg/kg chez 2 espèces (rat et souris). Après 4 semaines d'administration d'une association paracétamol/opium par voie orale chez le chien (espèce la plus sensible), les signes rapportés ont été principalement une toxicité hépatique du paracétamol (examen histopathologique), sans effet dépressur central, excepté une diminution de l'activité motrice attribuable à l'opium à la plus forte dose (500-600 mg/kg) : à cette dose la mortalité a été de 50%. La dose sans effet toxique (NOAEL) est estimée à 100 mg/kg. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : DURÉE DE CONSERVATION** : 2 ans. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION** : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR** : 16 et 100 gélules sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : AMM 3400949605538 : 16 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). Prix : 1,71 €. Remb. Séc. Soc à 65% - Collect. AMM 3400955003182 : 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). Collect. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Mylan Medical SAS, 42, rue Rouget de Lisle - 92150 SURESNES. Tél : 01.46.25.85.00. **DATE DE REVISION** : Septembre 2015. V15/05.