

**CoDoliprane® 500<sub>mg</sub>/30<sub>mg</sub>**  
PARACÉTAMOL + CODÉINE **Gélule**

**NOUVEAU**

**1<sup>ÈRE</sup> ET SEULE GÉLULE (1)**  
**PARACÉTAMOL + CODÉINE**

**PRODUIT (2)  
EN  
FRANCE**



**TRAITEMENT DES DOULEURS AIGÜES D'INTENSITÉ MODÉRÉE**  
qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques  
comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul)  
Adultes et adolescents à partir de 15 ans

Tous les médicaments à base de codéine sont désormais soumis à prescription médicale suite à l'augmentation des cas d'abus et d'usage détournés, en particulier chez des adolescents et de jeunes adultes.

**SANOFI** 

# Une efficacité qui se REMARQUE

## ACTION COMPLÉMENTAIRE

**PARACÉTAMOL**

Antalgique de référence  
du palier I <sup>(3)</sup>



**CODÉINE**

Opiïde de référence  
du palier II <sup>(4)</sup>

### LE RAPPORT EFFICACITÉ/EFFETS INDÉSIRABLES EST IMPORTANT <sup>(5)</sup>

- Activité antalgique **SIGNIFICATIVEMENT SUPÉRIEURE** à celle de ses composants pris isolément avec un **EFFET PLUS PROLONGÉ DANS LE TEMPS** <sup>(6)</sup>
- Aux doses thérapeutiques, **LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CODÉINE** sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont **PLUS RARES ET PLUS MODÉRÉS.** <sup>(6)</sup>

# Une galénique qui se DÉMARQUE

## 2 DOSAGES ET 3 FORMES GALÉNIQUES AU SERVICE DU SOULAGEMENT

**1<sup>ÈRE</sup> ET SEULE GÉLULE <sup>(1)</sup>**  
de paracétamol et codéine

500 mg de paracétamol  
et 30 mg de codéine

**500 mg de paracétamol  
et 30 mg de codéine**

COMPRIMÉ

COMPRIMÉ  
EFFERVESCENT  
SÉCABLE

400 mg de paracétamol  
et 20 mg de codéine

COMPRIMÉ SÉCABLE



Ces références sont réservées à l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans  
sauf CoDoliprane 500mg/30mg comprimé effervescent sécable (à partir de 12 ans).

# CoDoliprane®

PARACÉTAMOL + CODÉINE

Aux doses thérapeutiques,  
les **EFFETS INDÉSIRABLES**  
de la codéine sont comparables  
à ceux des autres opiacés,  
mais ils sont **PLUS RARES**  
**ET PLUS MODÉRÉS** (6)



# ÉQUIVALENCES MORPHINIQUES

DCI	Equivalence de la dose de morphine orale	Ratio
Codéine <sup>(7)</sup>	60 mg de codéine ≈ 10 mg de morphine orale	1/6
Tramadol <sup>(7)</sup>	50 à 60 mg de tramadol ≈ 10 mg de morphine orale	1/5 à 1/6
Poudre d'opium <sup>(8)</sup> (voie orale)	100 mg de poudre d'opium ≈ 10 mg de morphine orale	1/10
Morphine orale	Opiode de référence	1

Poudre d'opium  
(voie orale)  
25 mg

Morphine  
2,5 mg

Codéine  
30 mg

Morphine  
5 mg

Tramadol  
37,5 mg

Morphine  
≈ 7 mg



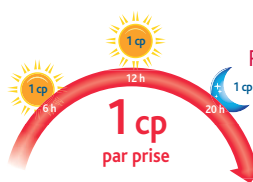
# CoDoliprane®

PARACÉTAMOL + CODÉINE

Une **POSOLOGIE ADAPTABLE** en fonction  
de votre **PATIENT** et de sa **DOULEUR**

À partir de 12 ans (comprimé effervescent sécable) ou 15 ans (comprimé, gélule)

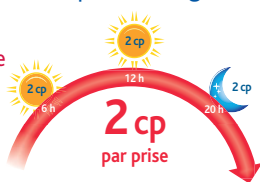
## POSOLOGIE USUELLE <sup>(6)</sup>



Respecter un intervalle  
de **6 heures**  
entre chaque prise  
**Traitement limité**  
à 3 jours

## EN CAS DE DOULEURS PLUS INTENSES

chez l'adulte et l'adolescent  
de plus de 50kg <sup>(6)</sup>



### ■ Doses maximales recommandées :

La dose **totale** quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg

La dose **totale** quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder :

- 80mg/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.**

### ■ Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de la douleur

### ■ Jusqu'à 7 % de la population caucasienne peut ne pas répondre à la codéine

### ■ Chez le 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

### ■ En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures et une réduction de la dose doit être envisagée.

### ■ Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour (sans excéder 60 mg/kg/j) dans les populations à risque. <sup>(6)</sup>

# PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

## liées au paracétamol <sup>(6)</sup>

Ne pas dépasser 3g/j (sans excéder 60 mg/kg/j) en cas de :



Adulte de poids < 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).



**Insuffisance rénale sévère** (clairance de la créatinine < 30 ml/min) : respecter un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises.



Allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

# PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

## liées à la codéine <sup>(6)</sup>



En cas d'**hypertension intracrânienne**, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.



En cas de **cholécystectomie**, risque de spasme du sphincter d'Oddi.



En cas de **toux productive** la codéine peut entraver l'expectoration.

**CYP2D6**

Chez certains patients dits **métaboliseurs rapides ou ultra-rapides du CYP2D6**, il y a un risque augmenté, même à doses thérapeutiques, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Dans les cas graves, des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire peuvent apparaître, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals. La prévalence estimée des métaboliseurs ultra-rapides varie selon les différentes populations (généralement moins de 7 % sauf chez les africains/éthiopiens où elle atteint 29%).



Contre-indications :

- Asthme et insuffisance respiratoire

Suite à la réévaluation de l'utilisation de la codéine chez l'enfant, la codéine est également contre-indiquée :

- Chez l'enfant de moins de 12 ans
- Jusqu'à 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil
- Au cours de l'allaitement

### TENIR COMPTE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

#### ■ La prise concomitante d'alcool est déconseillée

#### ■ Avec le paracétamol :

- Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : - AVK : surveiller régulièrement l'INR en raison du risque d'augmentation de l'effet de l'AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j pendant au moins 4 jours). - Médicaments hépatotoxiques ou inducteurs du CYP450 (tels que les médicaments anti-épileptiques et la rifampicine) : risque d'augmentation de la toxicité hépatique. - Résines chélatrices des acides biliaires (traitement de l'hypercholestérolémie) : risque de diminution de l'efficacité du paracétamol. Respecter un intervalle de plus de 2 heures entre la prise de la résine et celle du paracétamol. - Flucloxacilline : risque d'acidose métabolique.
- La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'uricémie et de la glycémie.

#### ■ Avec la codéine :

- Associations déconseillées : - Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine). - Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène).
- Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : - Benzodiazépines : risque de sédation, dépression respiratoire, coma, décès.

### SURVEILLER LA POSSIBLE SURVENUE D'EFFETS INDÉSIRABLES :

- **Liés au paracétamol :**
  - Affections hépatobiliaires : Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une population à risque. 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.
  - Affections du système immunitaire : Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke imposant l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
  - Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : Rare : érythème, urticaire, rash cutané, leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. Très rare : réactions cutanées graves. Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.
  - Réactions hématologiques et du système lymphatique : Très rare : thrombopénie, leucopénie et neutropénie. Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.



# et SURVEILLANCE

• Affections cardiaques : Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis. • Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquence indéterminée : bronchospasme.

- **Liés à la codéine:** • Affections gastro-intestinales : Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements. • Affections hépatobiliaires : Très rare : pancréatite. Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés. • Affections du système nerveux : Fréquence indéterminée : sédation, euphorie, dysphorie, somnolence, états vertigineux. • Affections du système immunitaire : fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire, rash). • Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire. • Affections oculaires : Fréquence indéterminée : myosis. • Affections rénales et urinaires : Fréquence indéterminée : rétention urinaire.

## VEILLER AU RISQUE DE SURDOSAGE:

- **Lié au paracétamol:** • Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. • Symptômes : 24 premières heures : nausées, vomissements, douleurs abdominales. Cytolyse hépatique, insuffisance hépatocellulaire, saignement gastro-intestinal, acidose métabolique, encéphalopathie, coma, décès, hyperamylasémie, pancréatite, insuffisance rénale aiguë, pancytopenie. • Conduite d'urgence : arrêt du traitement, transfert immédiat en milieu hospitalier, prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol, évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique et administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou orale, si possible avant la dixième heure.
- **Lié à la codéine:** • Symptômes : dépression aiguë des centres respiratoires, somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, oedème pulmonaire. • Conduite d'urgence : arrêt du traitement, assistance respiratoire, administration de naloxone.

### RESPECTER LE PROFIL DU PATIENT ET LE TERRAIN

#### Les contre-indications:

- Hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament.
- **Liées au paracétamol:** Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- **Liées à la codéine:**
  - Enfants de moins de 12 ans (CoDoliprane 500 mg/30 mg comprimé effervescent sécable), et enfants de moins de 15 ans (autres spécialités de la gamme CoDoliprane).
  - Asthme et insuffisance respiratoire.
  - Allaitement.
  - Patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
  - Patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides.

#### Grossesse et Allaitement: Restrictions liées à la codéine:

- L'utilisation ponctuelle peut être envisagée pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse si besoin, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée.
- L'utilisation devrait être évitée durant le 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse et pendant l'accouchement.
- Utilisation contre-indiquée durant l'allaitement.

### CONSIDÉRER LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- **Liées au paracétamol:** doses maximales:
  - 1 g de paracétamol par prise et 4 g par jour.
  - 3 g/j (sans excéder 60 mg/kg/j) dans les populations à risque:
    - Adulte de poids < 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).

# et SURVEILLANCE

- Cas particulier de l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min): respecter un intervalle d'au moins 8 heures entre deux prises (ne pas dépasser 3 g/j en 3 prises espacées de 8 heures).
- Allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- 3 g/j chez l'adolescent de 38 à 50 kg.
- 80 mg/kg/j chez l'adolescent de moins de 37 kg.

## ■ Liées à la codéine :

- Doses maximales : 240 mg/j.
- Chez le sujet âgé, diminuer de moitié la posologie initiale.
- En cas d'hypertension intracrânienne : risque d'augmentation de cette hypertension.
- En cas de cholécystectomie : risque de spasme du sphincter d'Oddi.
- En cas de toux productive : la codéine gêne l'expectoration.
- Chez certains patients dits métaboliseurs rapides ou ultra-rapides du CYP2D6, il y a un risque augmenté, même à doses thérapeutiques, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Dans les cas graves, des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire peuvent apparaître, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals. La prévalence estimée des métaboliseurs ultra-rapides varie selon les différentes populations (généralement moins de 7% sauf chez les africains/éthiopiens où elle atteint 29%).

## ■ En cas d'insuffisance rénale :

- L'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures.
- Une réduction de la dose doit être envisagée.

### Informez votre patient

- L'utilisation prolongée de codéine peut conduire à un état de dépendance avec un risque de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal.
- Ne pas associer d'autres médicaments contenant du paracétamol ou de la codéine pour éviter tout risque de surdosage.

**CoDoliprane® 400 mg 20 mg**  
PARACÉTAMOL - CODÉINE



**Soyez prudent**  
Ne pas conduire  
sans avoir lu la notice.

**Risques de  
sommolence  
dus à la présence  
de codéine.**

**CoDoliprane® 500 mg 30 mg**  
PARACÉTAMOL - CODÉINE



**Soyez très prudent**  
Ne pas conduire sans l'avis  
d'un professionnel de santé.

**CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable Paracétamol/Phosphate de codéine hémihydraté** **DÉNOMINATION : CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable.** **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Paracétamol 400,00 mg Phosphate de codéine hémihydraté 20,00 mg quantité correspondant à codéine base 15,62 mg pour un comprimé sécable. Excipients : gélatine, acide stéarique, amidon de pomme de terre, povidone, crospovidone. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé sécable. **DONNÉES CLINIQUES**

**Indications thérapeutiques :** CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 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).

**Posologie et mode d'administration :** Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'adolescent à PARTIR DE 15 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 :** La posologie est de 1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleurs intenses **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 « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Enfants âgés de 12 à 15 ans : CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable n'est pas indiqué chez les enfants de 12 à 15 ans. Adolescents âgés de 15 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 : • **Entre 31 et 50 kg :** 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés par jour.** • **Poids de plus de 50 kg :** 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 polyopathologie, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholestémie 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Surdosage ») : • 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.** **Fréquence d'administration :** Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur : • chez l'adulte et l'adolescent, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. CTJ : 0,11 à 0,86 €/unité de prise (hors honoraire de dispensation) **Mode d'administration :** Voie orale. Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un grand verre d'eau. **Contre-indications :** • Enfant de moins de 15 ans. • Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition qualitative et quantitative ». LIÉE AU PARACÉTAMOL : • Hypersensibilité au paracétamol. • Insuffisance hépatocellulaire sévère. LIÉE À LA CODÉINE : • Hypersensibilité à la codéine. • 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 « Fertilité, grossesse, et allaitement »). • 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'événement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). • Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ». **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. 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** : L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance. **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. Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals. Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-Américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du Nord	1 % à 2 %

**Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et d'alcool** : La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et d'alcool peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. La prise concomitante d'alcool n'est pas recommandée (voir rubrique «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»). **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 «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»). **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 «Contre-indications»). 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 «Surdosage») : Paracétamol** : Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans et de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACÉTAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR. **Codéine** : La dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg. **Précautions d'emploi : LIÉES À L'ASSOCIATION** : Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine/paracétamol. **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 «Effets indésirables»). Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour en cas de (voir rubrique «Posologie et mode d'administration») : • poids < 50 kg, • insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, • insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (voir rubrique «Posologie et mode d'administration») et «Propriétés pharmacocinétiques»). • alcoolisme chronique, • déshydratation (voir rubrique «Posologie et mode d'administration»). • 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). • allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 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. **LIÉES À LA CODÉINE :**

- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.
- Chez le patient cholécystectomisé, la codéine 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 codéine peut entraver l'expectoration.

**Sujet âgé :** Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée chez l'adulte, et l'augmenter éventuellement par la suite en fonction de la tolérance et des besoins.

**Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** **LIÉES AU PARACÉTAMOL :** **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :**

- + Anticoagulants oraux : warfarine et autres antivitamines K (AVK) :** Risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.
- + Les résines chélatrices :** La prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible.
- + Flucloxacilline :** Risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.

**+ Médicaments hépatotoxiques :** La toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion.

**Interaction avec les examens paracliniques :** La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique. 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.

**LIÉES À LA CODÉINE :** **Associations déconseillées :**

- + Alcool (boisson ou excipient) :** La prise concomitante d'alcool et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets déprimeurs sur le système nerveux central. La prise concomitante de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool n'est pas recommandée (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
- L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- + Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) :** Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- + Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméféne) :** Risque de diminution de l'effet antalgique.

**Associations à prendre en compte :**

- + Médicaments sédatifs :** Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H<sub>1</sub> sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- + Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénoépéridine, rémifentanyl, sufentanyl, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphines vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone.** Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.
- + Benzodiazépines :** La prise concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets déprimeurs sur le système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant de benzodiazépines et d'opioïdes doivent être limitées (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

**Fertilité, Grossesse et Allaitement :**

**Grossesse :** L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).

**Lié au paracétamol :** En clinique les études épidémiologiques portant sur un

nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles. **Lié à la codéine** : En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. **Allaitement : Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf. rubrique « Contre-indications »)** : Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel. La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine. À des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (sommolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals. **Fertilité : Lié au paracétamol** : En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement. Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue. **Lié à la codéine** : Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine. **Effets indésirables** : L'évaluation des effets indésirables est basée sur les fréquences suivantes : • Très fréquent ( $\geq 1/10$ ). • Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ). • Peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$  à  $< 1/100$ ). • Rare ( $\geq 1/10\,000$  à  $< 1/1\,000$ ). • Très rare ( $< 1/10\,000$ ). • Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **LIÉS AU PARACÉTAMOL** : • **Affections du système immunitaire** : Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. • **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** : Très rares : réactions cutanées graves ont été rapportées. Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe. • **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie. Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase. • **Affections hépatobiliaires** : Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolitique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf. rubrique Précautions d'emploi), hépatite cytolitique pouvant entraîner une insuffisance hépatique aiguë. • **Affections cardiaques** : Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis. • **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquence indéterminée : bronchospasme (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **LIÉS À LA CODEÏNE** : Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et modérés. • **Affections gastro-intestinales** : Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements. • **Affections hépatobiliaires** : Très rare : pancréatite. Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés. • **Affections du système nerveux** : Fréquence indéterminée : sédation, euphorie, dysphorie, somnolence, états vertigineux. • **Affections du système immunitaire** : Fréquence indéterminée : réaction d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash). • **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique « Contre indications »). • **Affections oculaires** : Fréquence indéterminée : myosis. • **Affections rénales et urinaires** : Fréquence indéterminée : rétention urinaire. Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »). **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). Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0800 394 000 (Service & appel gratuits). **Surdosage au paracétamol** : Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. **Symptômes** : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie un coma et le décès. En cas de

surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine. Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopenie. **Conduite d'urgence** : • Arrêter le traitement. • Transfert immédiat en milieu hospitalier. • Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement. • Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. • Le traitement du surdosage comprend classiquement 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. **Surdosage en codéine** : **Signes chez l'adulte** : Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare). **Signes chez l'enfant** (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique). Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire. **Conduite d'urgence** : • Arrêter le traitement • Assistance respiratoire, • Administration de naloxone. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : **Classe pharmacothérapeutique** : **ANTALGIQUE PÉRIPHÉRIQUE/ANALGÉSIQUE OPIOÏDE**. **Code ATC** : N02 BE51 **N** : système nerveux central. • Paracétamol : antalgique périphérique-antipyrétique. • Phosphate de codéine : antalgique central. La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives. L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps. **Propriétés pharmacocinétiques** : Le paracétamol et la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés. **LIÉES AU PARACÉTAMOL** : **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 glucuroconjugaison 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 glucuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. **Variations physiopathologiques** : • **Insuffisance rénale** : en cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. • **Sujet âgé** : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **LIÉES À LA CODÉINE** : Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40-70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est principalement métabolisée par glucuronidation en codéine-6-glucuronide. Les voies mineures de métabolisation incluent : - l'O-demethylation entraînant la formation de morphine, - la N-demethylation entraînant la formation de norcodéine. Ces 2 voies aboutissant à la formation de normorphine - La morphine et la norcodéine sont ensuite transformées en dérivés glucuroconjugués. - La codéine non modifiée et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire en 48 heures (84,4+/-15,9 %). Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % de norcodéine, 50 - 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lient aux protéines plasmatiques - La O-demethylation de la codéine en morphine est catalysée par le cytochrome P450 isozyme 2D6 (CYP2D6). Celui-ci montre un polymorphisme génétique pouvant affecter l'efficacité et la toxicité de la codéine. Ce polymorphisme aboutit à des phénotypes de métaboliseurs ultra-rapides, rapides ou lents. **Données de sécurité préclinique** : Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine. **Lié au paracétamol** : Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques. À forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal ; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence. **Lié à la codéine** : Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques. À dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : **Durée de conservation** : 2 ans. **Précautions particulières de**



**conservation** : À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium). Boîte de 10, 12, 16, 20, 30, 80 ou 100 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **PRÉSENTATIONS, NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX** : 34009 332 207-54 : 16 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium) – 1,72 € (en PPTC hors honoraire de dispensation) – Remb. Séc. Soc. 65 % - Coll. 34009 560 928-95 : 100 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium) – Non remb. – Coll. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** : Liste I. **EXPLOITANT** : sanofi-aventis France. 82 avenue Raspail 94250 Gentilly France. Tél. : 01 57 63 23 23. Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0800 394 000 (service & appels gratuits) – Fax : 01 57 62 06 62. [www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr) **DATE DE RÉVISION** : Octobre 2017/V1. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'ANSM. Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site [www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr)

**CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé Paracétamol/Phosphate de codéine hémihydraté.**  
**DÉNOMINATION** : CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Paracétamol 500,00 mg Phosphate de codéine hémihydraté 30,00 mg. Pour un comprimé. Excipients : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé (maïs), croscarmellose sodique, povidone, acide stéarique, silice colloïdale anhydre. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé blanc cassé, rond et biconvexe. **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 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). **Posologie et mode d'administration** : Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'adolescent à PARTIR DE 15 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 « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Enfants âgés de 12 à 15 ans** : CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 12 à 15 ans (voir rubrique « Contre-indications »). **Adolescents âgés de 15 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 : • **Entre 31 et 50 kg** : 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés par jour**. • **Plus de 50 kg** : 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Surdosage ») : • 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. **Fréquence d'administration** : Les prises

systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur. • chez l'adulte et l'adolescent, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. CTJ : 0,11 à 0,86 €/unité de prise (hors honoraire de dispensation). **Mode d'administration :** Voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau. **Contre-indications :** • Enfant de moins de 15 ans. • Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition qualitative et quantitative ». **LIÉES AU PARACÉTAMOL :** • Hypersensibilité au paracétamol. • Insuffisance hépatocellulaire sévère. **LIÉES À LA CODÉINE :** • Hypersensibilité à la codéine. • Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet déprimeur de la codéine sur les centres respiratoires. • Au cours de l'allaitement (voir rubrique « Fertilité, grossesse, et allaitement »). • 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'événement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). • Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **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. **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 :** L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance. **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. Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals. Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-Américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du Nord	1 % à 2 %

**Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et d'alcool :** La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et d'alcool peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. La prise concomitante d'alcool n'est pas recommandée (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **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 « Contre-indications »). 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 troubles 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 « Surdosage ») : **Paracétamol** : Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans et de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACÉTAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR. **Codéine** : La dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg.

**Précautions d'emploi : LIÈES À L'ASSOCIATION** : La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée. **LIÈES 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 « Effets indésirables »). Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour en cas de (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacocinétiques ») : • poids < 50 kg, • insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, • insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »)), • alcoolisme chronique, • déshydratation (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). • 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 polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholestémie familiale (maladie de Gilbert). • allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 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. **LIÈES À LA CODÉINE** : • en cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension, • chez le patient cholécystectomisé, la codéine 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 codéine peut entraver l'expectoration. **Sujet âgé** : Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée chez l'adulte, et l'augmenter éventuellement par la suite en fonction de la tolérance et des besoins. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : LIÈES AU PARACÉTAMOL : Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** : + **Anticoagulants oraux : warfarine et autres antivitamines K (AVK)** : Risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. + **Les résines chélatrices** : La prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible. + **Flucloxacilline** Risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique.

+ **Médicaments hépatotoxiques** La toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion. **Interactions avec les examens paracliniques** : La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-péroxydase 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. **LIÈES À LA CODEINE : Associations déconseillées** : + **Alcool (boisson ou excipient)** : La prise concomitante d'alcool et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets déprimeurs sur le système nerveux central. La prise concomitante de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool n'est pas recommandée (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. + **Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)** Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. + **Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméféne)** Risque de diminution de l'effet antalgique. **Associations à prendre en compte** : + **Médicaments sédatifs** : Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H<sub>1</sub> sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. + **Autres analgésiques morphiniques agonistes** (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone,

morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphines vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone. Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage. + **Benzodiazépines** : La prise concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets déprimeurs sur le système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant de benzodiazépines et d'opioïdes doivent être limitées (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

**Fertilité, grossesse et allaitement** : **Grossesse** : L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse). **Lié au paracétamol** : En clinique les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles. **Lié à la codéine** : En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. **Allaitement** : **Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf. rubrique « Contre-indications »)** : Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel. La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine. À des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (sommolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals. **Fertilité** : **Lié au paracétamol** : En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement. Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue. **Lié à la codéine** : Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine. **Effets indésirables** : L'évaluation des effets indésirables est basée sur les fréquences suivantes : • Très fréquent ( $\geq 1/10$ ). • Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ). • Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ). • Rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ). • Très rare ( $< 1/10000$ ). • Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **LIÉS AU PARACÉTAMOL** : • **Affections du système immunitaire** : Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. • **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** : Très rares : des réactions cutanées graves ont été rapportées. Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe. • **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie. Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase. • **Affections hépatobiliaires** : Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolitique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf. rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), hépatite cytolitique pouvant entraîner une insuffisance hépatique aiguë. • **Affections cardiaques** : Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis • **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquence indéterminée : bronchospasme (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **LIÉS À LA CODÉINE** : **Aux doses thérapeutiques**, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et modérés. • **Affections gastro-intestinales** : Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements. • **Affections hépatobiliaires** : Très rare : pancréatite. Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholecystectomisés. • **Affections du système nerveux** : Fréquence indéterminée : sédation, euphorie, dysphorie, somnolence, états vertigineux. • **Affections du système immunitaire** : Fréquence indéterminée : réaction d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash). • **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique « Contre-indications »). • **Affections oculaires** : Fréquence indéterminée : myosis. • **Affections rénales et urinaires** : Fréquence indéterminée : rétention urinaire. Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la

codéine (voir rubrique «Fertilité, Grossesse et Allaitement»). **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) Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (Service & appel gratuits). **Surdosage au paracétamol** : Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. **Symptômes** : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolysé hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie un coma et le décès. En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine. Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopenie. **Conduite d'urgence** : • Arrêter le traitement. • Transfert immédiat en milieu hospitalier. • Prélèver un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement. • Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. • Le traitement du surdosage comprend classiquement 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. **Surdosage en codéine** : **Signes chez l'adulte** : Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare). **Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique)** : Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire. **Conduite d'urgence** : • Arrêter le traitement. • Assistance respiratoire. • Administration de naloxone. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : **Classe pharmacothérapeutique** : ANTALGIQUE PÉRIPHÉRIQUE/ANALGÉSIQUE OPIOÏDE. **Code ATC** : N02 BE51 N : **système nerveux central** : • Paracétamol : antalgique périphérique-antipyrétique. • Phosphate de codéine : antalgique central. • La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol, a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives. L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps. **Propriétés pharmacocinétiques** : Le paracétamol et la codéine ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés. **LIÉES AU PARACÉTAMOL** : **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 glycoconjugaison 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 sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés 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 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. • **Sujet âgé** : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **LIÉES À LA CODÉINE** : **Absorption** : La codéine est absorbée assez rapidement au niveau intestinal. **Distribution** : La concentration plasmatique maximale est atteinte en 60 minutes. Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte). **Métabolisme/Élimination** : Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40-70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est principalement métabolisée par glucuronidation en codéine-6-glucuronide. Les voies mineures de métabolisation incluent : - l'O-déméthylation entraînant la formation de morphine, - la N-déméthylation entraînant la formation de norcodéine, Ces 2 voies aboutissant à la formation de normorphine - La morphine et la norcodéine sont ensuite transformées en dérivés glycoconjugués. - La codéine non modifiée et ses métabolites sont



principalement excrétés par voie urinaire en 48 heures (84,4+/-15,9%). Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10% de norcodéine, 50-70% de codéine. Près de 25 à 30% de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques. La O-déméthylation de la codéine en morphine est catalysée par le cytochrome P450 isozyme 2D6 (CYP2D6). Celui-ci montre un polymorphisme génétique pouvant affecter l'efficacité et la toxicité de la codéine. Ce polymorphisme aboutit à des phénotypes de métaboliseurs ultra-rapides, rapides ou lents. **Données de sécurité préclinique** : Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine. **Lié au paracétamol** : Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques. À forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal ; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence. **Lié à la codéine** : Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques. À dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Durée de conservation** : 2 ans. **Précautions particulières de conservation** : Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Plaquettes (PVC-Aluminium). Boîte de 10, 16, 20, 30, 60 ou 100 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **PRÉSENTATIONS, NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX** : 275 623-9 ou 34 009 275 623 9 6 : plaquette(s) PVC-PVDC/Aluminium de 16 comprimés – Prix : 1,72 € (en PPTT hors honoraire de dispensation) – Remboursé Sécurité Sociale 65% - Collectivités. 584 628-1 ou 34 009 584 628 1 7 : plaquette(s) PVC-PVDC/Aluminium de 100 comprimés – Collectivités. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** : Liste I. **EXPLOITANT** : sanofi-aventis France. 82 avenue Raspail - 94 250 Gentilly. Tél. : 01 57 63 23 23. Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0800 394 000 (Service & appel gratuits) Fax : 01 57 62 06 62. [www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr) **DATE D'APPROBATION** : Août 2017/V2 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site [www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr)

**CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable. Paracétamol/Phosphate de codéine hémihydraté. DÉNOMINATION** : CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Paracétamol 500,00 mg Phosphate de codéine hémihydraté 30,00 mg Pour un comprimé effervescent sécable. Excipients : Acide citrique anhydre, bicarbonate de sodium, sorbitol, carbonate de sodium anhydre, benzoate de sodium, arôme naturel pamplemousse, macrogol 6000, saccharine sodique, diméticone, docusate de sodium. **Composition de l'arôme naturel pamplemousse** : huile essentielle de pamplemousse, jus de citrus concentrés (citron, orange, pulpe d'orange, pamplemousse), infusion de gentiane, cis-3- hexenol, éthyl-2-méthylbutyrate, gomme d'acacia, maltodextrine, hydroxyanisole butylé, eau. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé effervescent sécable. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales. **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, 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). **Posologie et mode d'administration** : Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'enfant 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 effervescent, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés effervescents en cas de douleur intense **sans dépasser 6 comprimés effervescents par jour**. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés effervescents par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée **jusqu'à 8 comprimés effervescents 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 « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Enfants 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'enfant et donc de choisir une présentation adaptée : Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information : • **Entre 31 et 50 kg** (de 12 à 15 ans environ) : 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés effervescents par jour**. • **Enfants de plus de 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) : 1 comprimé effervescent par prise, à renouveler si besoin au bout

de 6 heures minimum, ou éventuellement 2 comprimés effervescents en cas de douleur sévère, **sans dépasser 6 comprimés effervescents 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Surdosage ») :

- 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.

**Fréquence d'administration** : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur :

- chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées d'au moins 6 heures, y compris la nuit;
- chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

CTJ : 0,11 à 0,86 €/unité de prise (hors honoraire de dispensation) **Mode d'administration** : Voie orale. Les comprimés effervescents doivent être dissous dans un peu de liquide avant d'être administrés. **Contre-indications** :

- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition qualitative et quantitative ».

**LIÉES AU PARACÉTAMOL** :

- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

**LIÉES À LA CODÉINE** :

- Hypersensibilité à la codéine.
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépressur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement (voir rubrique « Fertilité, grossesse, et allaitement »).
- 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'événement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

**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. **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** : L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance. Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une prescription médicale. La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant : avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence. **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. Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals. Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du Nord	1 % à 2 %



**Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et d'alcool** : La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et d'alcool peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. La prise concomitante d'alcool n'est pas recommandée (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

**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 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

**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 « Contre-indications »). 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.

**Liés aux excipients** : Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare). Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 410 mg de sodium par comprimé. À prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

**Doses maximales recommandées (voir Rubrique « Surdosage »)** : **Paracétamol** : • Chez l'enfant de moins de 37 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg/jour. • Chez l'enfant de 38 kg à 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g par jour. • Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACÉTAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR. **Codéine** : • La dose de codéine à ne pas dépasser chez l'enfant est de 1 mg/kg par prise et de 240 mg par jour.

**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 « Effets indésirables »). Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour en cas de (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») : • Poids < 50 kg, • Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, • Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacocinétiques »). • Alcoolisme Chronique, • Déshydratation (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») • 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). • Allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 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. **LIÉES À LA CODÉINE** : • en cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension; • chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu 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 codéine peut entraver l'expectoration. **Sujet âgé** : Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins.

**Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : **LIÉES AU PARACÉTAMOL Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** : **+ Anticoagulants oraux : warfarine et autres antivitamines K (AVK)** : Risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. **+ Les résines chélatrices** : La prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible. **+ Flucloxacilline** : Risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique. **+ Médicaments hépatotoxiques** : La toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des

médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion. **Interactions 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. **LIÉES À LA CODÉINE : Associations déconseillées** : **+ Alcool (boisson ou excipient)** : La prise concomitante d'alcool et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets déprimeurs sur le système nerveux central. La prise concomitante de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool n'est pas recommandée (voir rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi »). L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. **+ Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, 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 à prendre en compte** : **+ Médicaments sédatifs** : Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. **+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanyl, sufentanyl, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphines vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone**. Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. **+ Benzodiazépines** : La prise concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets déprimeurs sur le système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant de benzodiazépines et d'opioïdes doivent être limitées (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Fertilité, Grossesse et Allaitement** : **Grossesse** : L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse) Lié au paracétamol : En clinique les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles. **Lié à la codéine** : En clinique, bien que quelques études cas-témoins mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. **Allaitement** : **Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf. rubrique « Contre-indications »)** : Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel. La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine. À des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (sommolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatales. **Fertilité Lié au paracétamol** : En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement. Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue. **Lié à la codéine** : Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine. **Effets indésirables** : L'évaluation des effets indésirables est basée sur les fréquences

suivantes : • Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) • Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) • Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) • Rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) • Très rare ( $< 1/10000$ ) • Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) **LIÉS AU PARACÉTAMOL** : • **Affections du système immunitaire** : Rare : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. • **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** : Très rares : réactions cutanées graves ont été rapportées. Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe. • **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie. Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase. • **Affections hépatobiliaires** : Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf. rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), hépatite cytolytique pouvant entraîner une insuffisance hépatique aiguë • **Affections cardiaques** : Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis. • **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquence indéterminée : bronchospasme (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **LIÉS À LA CODÉINE** : **Aux doses thérapeutiques**, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et modérés. • **Affections gastro-intestinales** : Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements. • **Affections hépatobiliaires** : Très rare : pancréatite. Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés • **Affections du système nerveux** : Fréquence indéterminée : sédation, euphorie, dysphorie, somnolence, états vertigineux. • **Affections du système immunitaire** : Fréquence indéterminée : réaction d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash). • **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique « Contre-indications »), • **Affections oculaires** : Fréquence indéterminée : myosis. **Affections rénales et urinaires** : Fréquence indéterminée : rétention urinaire. Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique « Fertilité, Grossesse et Allaitement ») **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). Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (Service & appel gratuits). **Surdosage au paracétamol** : Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle. **Symptômes** Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolysse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès. En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine. Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopenie. **Conduite d'urgence** : • Arrêter le traitement. • Transfert immédiat en milieu hospitalier. • Prélèver un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement. • Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. • Le traitement du surdosage comprend classiquement 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. **Surdosage en codéine** : **Signes chez l'adulte** : Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare). **Signes chez l'enfant** : (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : « bouffissure du visage », éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire. **Conduite d'urgence** : • Arrêter le traitement. • Assistance respiratoire. • Administration de naloxone. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques** : **ANTALGIQUE PÉRIPHÉRIQUE/ANALGÉSIQUE OPIOÏDE**, Code ATC : **N02 BE51. N : système nerveux central**. • Paracétamol : antalgique périphérique-antipyrétique. • Phosphate de codéine : antalgique central. La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol a montré son efficacité dans le traitement des douleurs aiguës nociceptives. L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique supérieure à celle de ses



composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps. **Propriétés pharmacocinétiques** : Le paracétamol, la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés. **LIÉES AU PARACÉTAMOL** : **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 P450, 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 % sont éliminés 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 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. • **Sujet âgé** : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **LIÉES À LA CODÉINE** : Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 - 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est principalement métabolisée par glucuronidation en codéine-6-glucuronide. Les voies mineures de métabolisation incluent : - L'O-déméthylation entraînant la formation de morphine - La N-déméthylation entraînant la formation de norcodéine Ces 2 voies aboutissent à la formation de normorphine. - La morphine et la norcodéine sont ensuite transformées en dérivés glucuroconjugués. - La codéine non modifiée et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire en 48 heures (84,4 +/- 15,9 %). Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % de norcodéine, 50 - 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques. - La O-déméthylation de la codéine en morphine est catalysée par le cytochrome P450 isozyme 2D6 (CYP2D6). Celui-ci montre un polymorphisme génétique pouvant affecter l'efficacité et la toxicité de la codéine. Ce polymorphisme aboutit à des phénotypes de métaboliseurs ultra-rapides, rapides ou lents. **Données de sécurité préclinique** : Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine. **Lié au paracétamol** : Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques. À forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal ; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence. **Lié à la codéine** : Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques. À dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : **Durée de conservation** : 3 ans. **Précautions particulières de conservation** : Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 8 comprimés en pilulier (PP) boîte de 2 ou 12. 16 comprimés en pilulier (PP) boîte de 1 ou 6. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **PRÉSENTATIONS, NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX** : 390 244-7 ou 34009 390 244 7 9 : Boîte de 1 pilulier (PP) de 16 comprimés. - 1,72 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) - Remb. Séc. Soc.-65 % - Coll. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** : Liste I. **EXPLOITANT** : sanofi-aventis France. 82 avenue Raspail 94 250 Gentilly, France. Tél. : 01 57 63 23 23. Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0800 394 000 (service & appels gratuits) - Fax : 01 57 62 06 62. [www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr) **DATE D'APPROBATION** : Août 2017/V2. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'ANSM. Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site [www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr)

---

**CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, gélule Paracétamol/Phosphate de codéine hémihydraté.**  
**DÉNOMINATION** : CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, gélule. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Paracétamol 500,00 mg Phosphate de codéine hémihydraté 30,00 mg Pour une gélule. Excipients : amidon de riz, distéarate de glycéril, stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), jaune de quinoléine (E104), indigotine (E132). **FORME PHARMACEUTIQUE** : Gélule de calibre N°0 composée d'une coiffe verte et d'un corps blanc. Le contenu de la gélule est une poudre de couleur blanche à blanc cassé **DONNÉES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, gélule est indiqué chez les patients âgés de plus de 15 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). **Posologie et mode d'administration** : Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'adolescent à partir de 15 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 gélule, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 gélules en cas de douleur intense **sans dépasser 6 gélules par jour**. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 gélules par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée **jusqu'à 8 gélules 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 « Contre-Indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Enfants âgés de 12 à 15 ans** : La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants âgés de 12 à 15 ans (Voir rubrique « Contre-Indications »). **Adolescents âgés de 15 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 : • **Entre 31 et 50 kg** : 1 gélule par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 gélules par jour**. • **Enfants de plus de 50 kg** : 1 gélule par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, ou éventuellement 2 gélules en cas de douleur sévère, **sans dépasser 6 gélules 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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). 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 « Surdosage ») : • 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**. **Fréquence d'administration** : Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur : • chez l'adulte et l'adolescent, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures. **Mode d'administration** : Voie orale. Les gélules sont à avaler telles quelles avec un verre d'eau. **Contre-indications** : • Enfant de moins de 15 ans. • Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition ». **LIÉES AU PARACÉTAMOL** : • Hypersensibilité au paracétamol. • Insuffisance hépatocellulaire sévère. **LIÉES À LA CODÉINE** : • Hypersensibilité à la codéine. • Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépressur de la codéine sur les centres respiratoires. • Au cours de l'allaitement (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »). • Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalotomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'événement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). • Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : **Mises en garde spéciales** : Pour éviter un risque de surdosage : • vérifier l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription. • respecter les doses maximales recommandées (voir rubrique « Posologie et Mode d'administration »). L'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance. Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol. Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une prescription médicale. La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'enfant : avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'enfant ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence. **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 «Effets indésirables»). Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour en cas de (voir rubrique «Posologie et mode d'administration»): • Adultes de moins de 50 kg, • insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, • insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine  $\leq 30$  ml/min (voir rubriques «Posologie et Mode d'administration» et «Propriétés pharmacocinétiques»), • alcoolisme chronique • déshydratation (voir rubrique «Posologie et Mode d'administration»). • 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), • allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 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. LIÉES À LA CODÉINE: • En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension. • En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration. • Chez le patient cholécystectomisé, la codéine 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. Sujet âgé: diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins (voir rubrique «Posologie et Mode d'administration»). 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. Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals. Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Éthiopiens	29 %
Afro-Américains	3,4 % à 6,5 %
Asiatiques	1,2 % à 2 %
Caucasiens	3,6 % à 6,5 %
Grecs	6,0 %
Hongrois	1,9 %
Européens du Nord	1 % à 2 %

Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et d'alcool: La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et d'alcool peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. La prise concomitante d'alcool n'est pas recommandée (voir rubrique «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»). 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 «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»). 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 «Contre-indications»). 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. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** LIÉES AU PARACÉTAMOL : **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :** + **Anticoagulants oraux :** warfarine et autres **antivitamines K (AVK) :** Risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt. + **Les résines chélatrices :** La prise de résine chélatrice peut diminuer l'absorption intestinale, et potentiellement l'efficacité du paracétamol pris simultanément. D'une façon générale, la prise de la résine doit se faire à distance de celle du paracétamol en respectant un intervalle de plus de 2 heures, si possible. + **Flucloxacilline :** Risque d'acidose métabolique chez les patients recevant un traitement concomitant par flucloxacilline, en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion, tel qu'une septicémie, une malnutrition, un alcoolisme chronique. + **Médicaments hépatotoxiques :** La toxicité du paracétamol peut être augmentée chez les patients traités par des médicaments potentiellement hépatotoxiques ou par des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450, tels que les médicaments anti-épileptiques (tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine ou en cas de prise concomitante d'alcool. L'induction du métabolisme entraîne une production importante du métabolite hépatotoxique du paracétamol. L'hépatotoxicité se produit si la quantité de ce métabolite dépasse les capacités de liaison au glutathion. **Interactions avec les examens paracliniques :** La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-péroxydase 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. LIÉES À LA CODÉINE : **Associations déconseillées :** + **Alcool (boisson ou excipient) :** La prise concomitante d'alcool et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets déprimeurs sur le système nerveux central. La prise concomitante de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. + **Agonistes-antagonistes morphiniques :** buprénorphine, nalbuphine, pentazocine. Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. + **Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméféne)** Risque de diminution de l'effet antalgique **Associations à prendre en compte :** + **Barbituriques, benzodiazépines, autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution)** Risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage. + **Autres déprimeurs du SNC :** antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. + **Benzodiazépines :** La prise concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets déprimeurs sur le système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant de benzodiazépines et d'opioïdes doivent être limitées (voir rubrique « Mise en garde et précautions d'emploi »). **Fertilité, grossesse et allaitement :** **Grossesse :** L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée pendant les 2 premiers trimestres de la grossesse, si besoin, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible. Son utilisation chronique doit être évitée. En cas d'administration pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament. La codéine peut être à l'origine de dépression respiratoire et de syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Par mesure de précaution, Codoliprane devrait être évité durant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse et pendant l'accouchement. **Lié au paracétamol :** En clinique les études épidémiologiques portant sur un nombre important de grossesses n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation du paracétamol aux posologies usuelles. **Lié à la codéine :** En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. **Allaitement :** Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique « Contre-indications ») : Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel. La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine. À des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (sommolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals. **Fertilité :** **Lié au paracétamol :** En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénase et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement. Des

effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue. **Lié à la codéine** : Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine. **Effets indésirables** : Les effets indésirables sont classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante : • Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) • Fréquent ( $\leq 1/100$  à  $< 1/10$ ) • Peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$  à  $< 1/100$ ) • Rare ( $\geq 1/10\,000$  à  $< 1/1\,000$ ) • Très rare ( $< 1/10\,000$ ) • Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) **LIÉS AU PARACÉTAMOL** : **Affections du système immunitaire** : • Rares : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** : • Très rares : des réactions cutanées graves ont été rapportées • Rares : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. • Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : • Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie • Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase. **Affections hépatobiliaires** : • Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolitique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf. rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »), hépatite cytolitique pouvant entraîner une insuffisance hépatique aiguë. **Affections cardiaques** : • Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquence indéterminée : bronchospasme (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») **LIÉS À LA CODÉINE** : **Aux doses thérapeutiques**, les effets indésirables de la codéine sont de même type que ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et plus modérés. **Affections gastro-intestinales** : • Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements **Affections hépatobiliaires** : • Très rare : pancréatite • Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés. **Affections du système nerveux** : • Fréquence indéterminée : somnolence, états vertigineux **Affections du système immunitaire** : • Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash) **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : • Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique « Contre-indications ») Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »). **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). Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (Service & appel gratuits). **Surdosage** : **SURDOSAGE AU PARACÉTAMOL** : Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de réserves basses en glutathion telles que la malnutrition chronique (voir rubrique 4.2), le jeûne, l'amaigrissement récent, le vieillissement les virus de l'hépatite virale chronique et du VIH, la cholémie familiale (Maladie de Gilbert). Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle **Symptômes** : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures. Un surdosage de paracétamol peut provoquer une cytolysse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie un coma et le décès. En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine. Le surdosage peut également entraîner une pancréatite, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopenie. **Conduite d'urgence** : • Arrêter le traitement. • Transfert immédiat en milieu hospitalier. • Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement. • Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique. • Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure. • Traitement symptomatique. **SURDOSAGE EN CODÉINE** : **Signes chez l'adulte** : Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare). **Signes chez l'enfant** (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : « bouffissure du visage », éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire. **Conduite d'urgence** : • Arrêter le traitement. • Assistance respiratoire. • Administration de naloxone. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : **Classe**



**pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGÉSQUES ET ANTIPYRÉTIQUES, Code ATC :**

**N02 BE51 :** Association de deux principes actifs : • Paracétamol : antalgique, antipyrétique. Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique. • Codéine phosphate hémi-hydraté : antalgique opioïde. La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol a montré son efficacité dans le traitement des douleurs nociceptives. L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique significativement supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

**Propriétés pharmacocinétiques :** Le paracétamol et la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés. **LIÉES AU PARACÉTAMOL : 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 glycoconjugaison 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 glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés 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. **LIÉES À LA CODÉINE :** Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40-70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est principalement métabolisée par glucuronidation en codéine-6-glucuronide. Les voies mineures de métabolisation incluent : - l'O-déméthylation entraînant la formation de morphine - la N-déméthylation entraînant la formation de norcodéine. Ces 2 voies aboutissant à la formation de normorphine. - La morphine et la norcodéine sont ensuite transformées en dérivés glycoconjugués. - La codéine non modifiée et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire en 48 heures (84,4 +/- 15,9 %). Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % de norcodéine, 50-70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques. - La O-déméthylation de la codéine en morphine est catalysée par le cytochrome P450 isozyme 2D6 (CYP2D6). Celui-ci montre un polymorphisme génétique pouvant affecter l'efficacité et la toxicité de la codéine. - Ce polymorphisme aboutit à des phénotypes de métaboliseurs ultra-rapides ou lents. **Données de sécurité préclinique :** Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine. **Lié au paracétamol :** Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques. À forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence. **Lié à la codéine :** Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques. À dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

**DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Durée de conservation :** 3 ans **Précautions particulières de conservation :** À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Plaquettes (PVC-Aluminium). Boîte de 16 ou 100 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **PRÉSENTATIONS, NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX :** CIP 3400930057834 : Boîte de 16 gélule(s) sous plaquette(s) (PVC/aluminium) - Prix : 1,72 € (en PPTC hors honoraire de dispensation) - Remboursé Sécurité Sociale 65 % - Collectivités. CIP 3400955021025 : Boîte de 100 gélule(s) sous plaquette(s) (PVC/aluminium)- Collectivités. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :** Liste I. **EXPLOITANT :** sanofi-aventis France, 82, avenue Raspail - 94 250 Gentilly. Tél. : 01 57 63 23 23 Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 (Service & appel gratuits) - Fax : 01 57 62 06 62. **www.sanofi.fr** **DATE DE CRÉATION :** Août 2017/V1. Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site **www.sanofi.fr**.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Répertoire ANSM des spécialités pharmaceutiques [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). Consulté le 01/06/2017.
2. Module 3.2.P.3.1 Dossier AMM Juin 2013.
3. AFSSAPS, SFR, SFETD, groupe Référent Médecins Généralistes de l'AFSSAPS. Mise au point (actualisée). Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Recommandations après le retrait des associations dextropropoxyphène / paracétamol et dextropropoxyphène / paracétamol / caféine. Mai 2011.
4. WHO Model List of Essential Medicines, 20<sup>th</sup> List (March 2017).
5. HAS avis de la commission de la transparence de 21 septembre 2016 dans l'indication de l'AMM CODOLIPRANE Adultes 400 mg/20 mg, comprimé sécable. CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé. CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable.
6. Résumé des Caractéristiques des Produits de la gamme CoDoliprane® 400 mg/20 mg, 500 mg/30 mg.
7. Comité des référentiels de la SFAR. Recommandations formalisées d'experts. Gestion périopératoire des traitements chroniques et dispositifs médicaux. Juin 2009. Page 37.
8. Avis de la Commission de la Transparence Lamaline. 23 mai 2012.

Sanofi-aventis France et ses collaborateurs s'engagent :

- à respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et le référentiel de certification, notamment l'interdiction de remise de cadeaux et d'échantillons ainsi que les règles d'hospitalité dans le cadre des relations avec les professionnels de santé définies dans le Code de la Santé Publique et la charte.
- à connaître et respecter les règles d'organisation des rencontres édictées par le professionnel de santé (horaires, durée, fréquence, lieu) ainsi que les conditions d'accès et de circulation au sein des différents lieux d'exercice où elles se déroulent.

Pour plus d'informations sur la politique qualité de Sanofi-aventis France en matière d'information promotionnelle et sur les règles de déontologie appliquées, vous pouvez les consulter sur le site internet [sanofi.fr](http://sanofi.fr) ou contacter l'un des numéros suivants :

- Métropole : 0 800 394 000 (services & appels gratuits)
- DOM TOM : 0 800 626 626 (services & appels gratuits)
- Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Ces numéros sont également mis à votre disposition pour tout commentaire sur la qualité de la visite médicale ; tout signalement relatif à un défaut de qualité sur l'un de nos produits ou à de la pharmacovigilance ; ou toute demande d'information médicale. Les fichiers utilisés pour vous communiquer le présent document ont été déclarés auprès de la CNIL. L'usage de ces données est réservé à la gestion interne des activités pharmaceutiques de Sanofi-aventis France. Elles ne feront en aucun l'objet d'une commercialisation. Les destinataires des données sont Sanofi-aventis France et ses prestataires concernés. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant à Sanofi-aventis France – Direction Qualité – 82, avenue Raspail 94250 Gentilly.

## NOTES

[illegible]

## NOTES

[illegible]

Antalgique de Palier II

# CoDoliprane®

PARACÉTAMOL + CODÉINE

Remboursé Séc.  
Soc. à 65 %



Aux doses thérapeutiques,  
les **EFFETS INDESIRABLES** de la codéine  
sont comparables à ceux  
des autres opiacés, mais ils sont  
**PLUS RARES ET PLUS MODÉRÉS**<sup>(6)</sup>

Visa n° : 17/07/62049552/PM/001

7000017990-09/2017

SANOFI