

MENTIONS LEGALES COMPLETES

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, gélule **Paracétamol / Phosphate de codéine hémihydraté**

DENOMINATION

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, gélule

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol500,00 mg

Phosphate de codéine hémihydraté..... 30,00 mg

Pour une gélule.

Excipients : amidon de riz, distéarate de glycérol, 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

DONNEES 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 à 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 polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholestase 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 »

LIEES AU PARACETAMOL

- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

LIEES A LA CODEINE

- 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'évènement 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

LIEES A L'ASSOCIATION

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

LIEES AU PARACETAMOL :

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 (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 polypathologique, 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.

LIEES A LA CODEINE :

- 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/Ethiopiens	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 :

LIEES AU PARACETAMOL

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.

LIEES A 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 dépresseurs 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, nalméfène)

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 dépresseurs 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 dépresseurs 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^{ème} 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^{ème} 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 foetotoxique 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.

A 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 (somnolence, 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) LIES AU

PARACETAMOL

Affections du système immunitaire :

- Rares : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, oedème 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 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 »)

LIES A LA CODEINE

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. Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (Service & appel gratuits).

Surdosage :

SURDOSAGE AU PARACETAMOL

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 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.
- 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.
- Evacuation 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 CODEINE

Signes chez l'adulte

Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, oedème 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.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique: AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES,

Code ATC: N02BE51

Association de deux principes actifs :

- Paracétamol : antalgique, antipyrétique. Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

- Codéine phosphate hémihydraté : antalgique opioïde.

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ 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.

LIEES AU PARACETAMOL

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Metabolisme

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications

massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques

- Insuffisance rénale: en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé: la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

LIEES A LA CODEINE

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 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 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.

A 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.

A dose maternotoxique, une toxicité fœtale a été observée chez l'animal.

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

DONNEES PHARMACEUTIQUES

Durée de conservation :

3 ans

Précautions particulières de conservation :

A 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.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX

CIP 34009 300 578 3 4 : Boîte de 16 gélule(s) sous plaquette(s) (PVC/aluminium) - Prix : 1,72 € (en PPTTC hors honoraire de dispensation) – Remboursé Sécurité Sociale 65% - Collectivités.

CIP 34009 550 210 2 5 : Boîte de 100 gélule(s) sous plaquette(s) (PVC/aluminium)- Collectivités.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

EXPLOITANT

sanofi-aventis France.

82, avenue Raspail - 94250 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 CREATION

Aout 2017/V1

Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Nos médicaments » sur le site www.sanofi.fr.