

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**KLIPAL 300 mg/25 mg, comprimé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 300,00 mg

Phosphate de codéine hémihydraté ..... 25,00  
mg

(correspondant à 18,4 mg de codéine base)

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire :

Laque aluminique de jaune orangé S (E110)..... 1,40  
mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés sont de couleur orange clair, ronds, biconvexes de 11 mm.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

KLIPAL 300 mg/25 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).

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Ce produit est réservé aux adultes et aux adolescents de plus de 15 ans seulement.

#### 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 à l'exception de certaines populations (voir paragraphe « Populations particulières »).

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 douleur intense.

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).

## 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 4.3 et 4.4).

Enfants et adolescents âgés de 12 à 15 ans

KLIPAL 300 mg/25 mg, comprimé ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de 12 à 15 ans (voir rubrique 4.3).

Adolescents âgés de 15 à 18 ans

La dose quotidienne recommandée est :

- de 60 mg/kg/jour de paracétamol à répartir en 4 prises, soit 15 mg/kg toutes les 6 heures,
- de 3 mg/kg/jour de codéine à répartir en 4 prises, soit 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 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.

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 4.4).

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 4.9) :

- 80 mg/kg/jour chez les adolescents de moins de 37 kg,
- 3 g par jour chez les adolescents de 38kg à 50 kg,
- 4 g par jour chez les adultes et les adolescents de plus de 50 kg.

## Populations particulières (voir également rubrique 4.4)

## Sujet âgé

La posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra être augmentée, si nécessaire, 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 les adolescents à partir de 15 ans, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

## Insuffisance hépatique :

- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la clairance des opioïdes est diminuée. En conséquence : le dosage initial devrait être la moitié de la posologie recommandée chez l'adulte et peut ensuite être augmentée si nécessaire sur la base de la tolérance et des besoins.

## Autres

La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 2 g de paracétamol/j) dans les situations suivantes :

- Adultes de moins de 50 kg,
- Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- Alcoolisme chronique,
- Malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- Déshydratation.

## **Fréquence d'administration**

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur. La dose peut être répétée 4 fois par jour et doit être espacée d'au moins 6 heures entre chaque prise.

## **Mode d'administration**

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

## **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Enfant et adolescent de moins de 15 ans

#### **Liées au paracétamol :**

- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

#### **Liées à la codéine :**

- La codéine est contre-indiquée 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.
- Utilisation concomitante de la codéine avec l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.5).
- Au cours de l'allaitement ([voir rubrique 4.6](#)).
- 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 4.4).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (voir rubrique 4.4).

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde spéciales**

Pour éviter un risque de surdosage (voir également rubrique 4.9) :

- vérifier l'absence de codéine et/ou 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 4.2).

Dépendance, abus et mésusage

KLIPAL contient de la codéine, dont l'utilisation régulière ou prolongée peut entraîner une dépendance psychologique et physique. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'abus et/ou de dépendance (notamment aux médicaments et à l'alcool) ou de maladie mentale (par ex. dépression majeure). Tout abus ou mésusage peut entraîner un surdosage et/ou le décès (voir rubrique 4.9).

Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol.

La prudence s'impose lors de l'administration de paracétamol chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur, particulièrement chez les adolescents, l'administration de codéine nécessite impérativement une surveillance médicale.

La surveillance doit porter notamment sur la vigilance de l'adolescent : avant la prise de ce médicament, assurez-vous que l'adolescent ne présente pas de tendance excessive ou anormale à la somnolence.

Risques liés à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que benzodiazépines ou médicaments apparentés :

L'utilisation concomitante de KLIPAL et de médicaments sédatifs tels que benzodiazépines ou des médicaments apparentés peut entraîner sédation, dépression respiratoire, coma et mort.

En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels les options de traitements alternatifs ne sont pas possible.

Si une décision est prise de prescrire KLIPAL concomitamment avec des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée, et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Aussi, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être suivis avec attention chez ces patients. Il est donc fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Les athlètes doivent être avertis que, bien que KLIPAL contienne de la codéine (qui n'est pas une substance interdite), la codéine peut être transformée rapidement en un métabolite actif, dans l'organisme de certaines personnes, qui peut conduire à une réaction positive lors des tests antidopage. La posologie donnée pour ce médicament doit être strictement suivie et son utilisation doit être rapportée pendant les contrôles antidopage.

## **Précautions d'emploi**

Sujet âgé et sujet insuffisant hépatique : 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 4.2).

Insuffisance rénale : chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml / min), l'intervalle entre deux doses devra être d'au moins 8 heures.

### **Liées au paracétamol :**

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de (voir également rubriques 4.2 et 4.9) :

- poids < 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml / min (voir rubriques 4.2 et 5.2)),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation (voir rubrique 4.2),
- traitement concomitant avec des médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 tels que la carbamazépine, phénytoïne, rifampicine.

Il convient de faire preuve de prudence chez les patients atteints de sepsis (à cause de la déplétion en glutathion). L'utilisation de paracétamol peut augmenter le risque d'acidose

métabolique.

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez les patients atteints d'une maladie grave telle qu'une insuffisance rénale sévère, et un sepsis, ou chez les patients souffrant de malnutrition ou d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique) qui ont été traités par du paracétamol à une dose thérapeutique pendant une période prolongée ou par une association de paracétamol et de flucloxacilline.. En cas de suspicion d'AMTAE due à une acidose pyroglutamique, il est recommandé d'arrêter immédiatement le paracétamol et d'effectuer une surveillance étroite. La mesure de la 5-oxoproline urinaire peut être utile pour identifier l'acidose pyroglutamique comme cause sous-jacente de l'AMTAE chez les patients présentant de multiples facteurs de risque.

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

### **Liées à la codéine :**

L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine.

En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension pouvant mener à une aggravation de l'état du patient.

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.

### **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%
Greco	6.0%
Hongrois	1.9%
Européens du nord	1%-2%

Population pédiatrique

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 4.3). 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.

Ce médicament contient :

- un agent colorant azoïque jaune orangé S (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.
- moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### **LIEES AU PARACETAMOL**

###### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

+ Antivitamines K

Risque d'augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

+ Flucloxacilline

Des précautions doivent être prises lorsque le paracétamol est utilisé en même temps que la flucloxacilline, car une prise concomitante a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

+ 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.

##### **LIEES A LA CODEINE**

###### **Association contre-indiquée**

+ Oxybate de sodium

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

### **Associations déconseillées**

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la codéine.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7).

Eviter la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

+ Agonistes-antagonistes morphiniques : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine

Diminution de l'effet antalgique de la codéine 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.

+ Bupropion

Risque d'inefficacité de la codéine par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ Cinacalcet

Risque d'inefficacité de la codéine par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ Duloxetine

Risque d'inefficacité de la codéine par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ Fluoxetine

Risque d'inefficacité de la codéine par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ Paroxetine

Risque d'inefficacité de la codéine par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ Quinidine

Risque d'inefficacité de la codéine par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ Terbinafine

Risque d'inefficacité de la codéine par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

### **Associations à prendre en compte**

+ Autres médicaments sédatifs : neuroleptiques, anxiolytiques autres que les benzodiazépines, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs d'action central, baclofène et thalidomide

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (voir rubrique 4.7).

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur additif sur le système nerveux central. La posologie et la durée d'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

+ Barbituriques, benzodiazépines et apparentés, dérivés morphiniques (analgésiques agonistes morphiniques, dérivés morphiniques antitussifs et 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 (voir rubrique 4.7).

+ Atropiniques (y compris les dérivés de l'imipramine, neuroleptiques phénothiaziniques, antispasmodiques, certains antihistaminiques H1, les anticholinergiques antiparkinsoniens, disopyramide)

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique. Cependant, il devra être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus réduite 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 :**

Cliniquement, les études épidémiologiques n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ou fœtotoxique lié à l'utilisation de paracétamol à des doses 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 et embryotoxique.

### **Allaitement**

#### **Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3) :**

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

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'ils entraînent 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**

Il n'existe pas d'étude chez les animaux menée dans le but d'évaluer l'effet de l'association du paracétamol et de la codéine sur la fertilité masculine ou féminine.

#### **Lié au paracétamol :**

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases 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 :**

Des effets sur la fertilité masculine ont été observés dans des études animales. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

KLIPAL a une influence modérée 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.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont classés par système-organe. Leurs fréquences sont définies de la façon suivante : 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).

### **LIES AU PARACETAMOL**

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

- Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie

#### **Affections du système immunitaire**

- Rares : réactions d'hypersensibilité de type choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

#### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

- Fréquences indéterminées : acidose métabolique à trou anionique élevé.

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque et prenant du paracétamol (voir rubrique 4.4). Une acidose pyroglutamique peut survenir chez ces patients en raison des faibles taux de glutathion.

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

- Très rares : réactions cutanées graves.

### **LIES A LA CODEINE**

#### **Affections du système immunitaire**

- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash).

#### **Affections psychiatriques**

- Fréquence indéterminée : euphorie, dysphorie, dépendance, syndrome de sevrage, abus.

L'utilisation prolongée entraîne un risque de dépendance médicamenteuse (voir rubrique 4.4). Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur (voir aussi ci-dessous les Troubles généraux et anomalies au site d'administration, et la rubrique 4.6).

### **Affections du système nerveux**

- Fréquence indéterminée : somnolence, sensations vertigineuses, sédation.

### **Affections oculaires**

- Fréquence indéterminée : myosis

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

- Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique 4.3).

### **Affections gastro-intestinales**

- Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements, pancréatite.

### **Affections hépatobiliaires**

- 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 rein et des voies urinaires**

- Fréquence indéterminée : rétention urinaire.

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

- Fréquence indéterminée : il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique 4.6).

### **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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

## **4.9. 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 ou rénale, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique (voir rubrique 4.2) jeûne, perte de poids récente, syndrome de Gilbert, ainsi que les patients recevant des médicaments inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, malaise, sudation, anorexie, pâleur, douleur abdominale, survenant généralement dans les premières 24 heures.

Un surdosage à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Un surdosage peut aussi entraîner une pancréatite aiguë, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopenie.

Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

**Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés dans un contexte de surdosage au paracétamol. Conduite d'urgence**

- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier, malgré l'absence de symptômes précoces significatifs.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend 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, bradypnée), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, ?dème pulmonaire (rare), convulsion, coma.

Signes chez l'enfant et l'adolescent : (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,

rétenion urinaire.

### **Conduite d'urgence :**

- Arrêter le traitement.
- Assistance respiratoire et surveillance des signes vitaux.
- Administration de naloxone.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : OPIOÏDES EN ASSOCIATION AVEC DES ANALGÉSIIQUES NON OPIOÏDES, code ATC : N02AJ06.**

Association de deux principes actifs :

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

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.

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

### **5.2. 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.

#### **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.

##### **Biotransformation**

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 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 glucuroconjuguée (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 30 ml / min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

### **CODEINE**

Absorption

Après ingestion orale, la codéine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 60 minutes.

### **Distribution**

La codéine traverse la barrière placentaire et est excrétée dans le lait maternel.

### **Biotransformation**

La codéine est métabolisée dans le foie par glucuro-conjugaison et O- et N-déméthylation pour donner respectivement la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine.

### **Élimination**

La codéine et ses métabolites sont excrétés presque entièrement par les reins principalement sous forme de conjugués avec l'acide glucuronique. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 3 heures.

### **Variations physiopathologiques**

Sujet âgé :

Compte tenu des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge, la posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, en fonction de la tolérance et des besoins (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de la codéine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique :

En cas d'insuffisance hépatique, la capacité des enzymes CYP2D6 est réduite. Chez ces patients, la clairance des opioïdes est diminuée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les effets des études non cliniques ont été observés uniquement à des expositions jugées suffisamment supérieures à l'exposition humaine maximale, ce qui indique peu de pertinence pour l'utilisation clinique.

#### **Relatives au paracétamol :**

À des doses élevées de paracétamol, des effets toxiques sur le foie et les reins ont été observés chez les animaux.

L'impact sur la fertilité sur les rats et les souris a été étudié : les études ont montré l'apparition d'atrophie testiculaire, la réduction du poids des testicules, de la numération et la motilité des spermatozoïdes, l'augmentation des anomalies de la tête du spermatozoïde dans les spermatozoïdes des rats présentant un indice de mutation élevé et la réduction des sites d'implantation chez les rats femelles. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

Le paracétamol n'était pas mutagène pour les systèmes bactériens, mais pouvait avoir une activité génotoxique chez les mammifères. Les études de génotoxicité in vivo ont montré des résultats négatifs et positifs contradictoires pour les deux voies.

Il y avait des preuves ambiguës d'activité cancérogène du paracétamol chez les rats femelles basées sur une incidence accrue de leucémie à cellules mononucléées. Il n'y avait aucune preuve d'activité cancérogène du paracétamol chez les souris mâles et femelles ayant reçu 600, 3 000 ou 6 000 ppm.

#### **Relatives à la codéine :**

Les études non cliniques de génotoxicité, de toxicité à doses répétées et de cancérogénicité n'ont pas montré de risque pour l'homme aux doses thérapeutiques.

Une toxicité sur les fœtus et les embryons a été observée aux doses toxiques de codéine pour la mère lors d'études chez l'animal.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats et les lapins ayant reçu de la codéine au cours de l'organogenèse. Une seule dose sous-cutanée de 100 mg / kg de codéine administrée à des souris gravides a entraîné une ossification retardée de la progéniture. Chez les hamsters gravides, l'administration sous-cutanée de 73 à 360 mg / kg de codéine a induit 6 à 8% de cranioschisis chez la progéniture, tandis que la méningo-encéphalocèle a été observée chez 3% des fœtus et 19% des portées à la dose orale de toxicité maternelle.

Des effets sur la fertilité consistant en une dégénérescence testiculaire et une réduction de la testostérone sérique ont été observés chez le rat.

Aucune activité cancérogène de la codéine chez les rats mâles ou femelles exposés à 400, 800 ou 1 600 ppm de codéine pendant 2 ans n'a été mise en évidence. Il n'y avait aucune preuve d'activité cancérogène de la codéine chez des souris mâles ou femelles exposées à 750, 1 500 ou 3 000 ppm de codéine pendant 2 ans.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, laque aluminique de jaune orangé S (E110), talc, stéarate de magnésium.

## 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3. Durée de conservation

3 ans

## 6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions de conservation.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6, 12 ou 16 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

**PIERRE FABRE MEDICAMENT**

LES CAUQUILLOUS

81500 LAVAUUR

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 302 048 4 9 : 6 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 302 048 5 6 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 302 048 7 0 : 16 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.



# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.

Prescription limitée à 12 semaines.