

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PARACETAMOL/CODEINE VIATRIS 500 mg/30 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phosphate de codéine hémihydraté..... 30
mg
Paracétamol..... 500 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 18 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé à libération immédiate, non enrobé, blanc à presque blanc, de forme oblongue, plat, à bords biseautés, avec l'inscription « PC2 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

La barre de cassure n'est pas destinée à couper le comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PARACETAMOL/CODEINE VIATRIS 500 mg/30 mg, comprimé 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).

4.2. Posologie et mode d'administration

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.

Toujours respecter un intervalle de 6 heures entre deux prises.

La posologie usuelle dépend de l'âge et du poids du patient (voir tableau posologique ci-dessous) :

Poids (âge)	Dose par administration	Intervalle minimum entre chaque administration	Dose journalière maximale
-------------	-------------------------	--	---------------------------

31 à 50 kg (environ 12 à 15 ans)	1 comprimé ou 500 mg paracétamol + 30 mg codéine	6 heures	4 comprimés par jour ou 2 g paracétamol + 120 mg codéine
> 50 kg (environ 15 à 18 ans)	1 (à 2) comprimé(s) ou 500 mg à 1 g paracétamol + 30 à 60 mg codéine	6 heures	6 comprimés par jour ou 3 g paracétamol + 180 mg codéine
Adulte	1 (à 2) comprimé(s) ou 500 mg à 1 g paracétamol + 30 à 60 mg codéine	6 heures	6 (à 8) comprimés par jour ou 3 (à 4) g paracétamol + 180 (à 240) mg codéine

Adultes

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). 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 4.3 et 4.4).

Enfants âgés de 12 à 18 ans

Il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'adolescent et donc de choisir une présentation adaptée.

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.

Chez les adolescents de plus de 50 kg

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 1 comprimé par prise. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la dose peut être de 2 comprimés par prise, sans dépasser 6 comprimés par jour (posologie maximale).

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.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de maladie hépatique chronique active ou compensée, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ou un syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique), la dose de paracétamol ne doit pas dépasser 3 g/jour.

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,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation.

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 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.

Mode d'administration

PARACETAMOL/CODEINE VIATRIS 500 mg/30 mg, comprimé doit être pris par voie orale.

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Enfants de moins de 12 ans.

LIEES AU PARACETAMOL

- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

LIEES A LA CODEINE

- Hypersensibilité à la codéine.
- En association avec l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.5).
- 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 4.6).
- Chez tous les patients pédiatriques (de 0 à 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 :

- 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 4.2).

LIEES AU PARACETAMOL

Chez l'adulte de plus de 50 kg, la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 grammes par jour (voir rubrique 4.9).

Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être mortelles. Les patients doivent être informés des signes précoces de ces réactions cutanées graves, et l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité impose l'arrêt du traitement.

La prudence est recommandée lorsque le paracétamol est administré de façon concomitante avec la flucloxacilline en raison du risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients présentant un facteur de risque de déficit en glutathion tel qu'une insuffisance rénale sévère, un sepsis, une malnutrition ou un alcoolisme chronique.

Une surveillance étroite est recommandée afin de détecter l'apparition de AMTAE, par la recherche de la 5-oxoproline urinaire.

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

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

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.

Effet sur le Système Nerveux Central

Les effets des opioïdes sur le système nerveux central (SNC) peuvent provoquer une dépression respiratoire grave qui peut être mortelle.

Les effets dépresseurs des opioïdes sur le SNC, dont la dépression respiratoire et la sédation, doivent être pris en compte en cas d'une pathologie intracrânienne connue ou suspectée, par exemple : traumatisme crânien ou d'autres lésions intracrâniennes. De plus, ces effets sur le SNC peuvent compliquer l'évaluation neurologique.

Les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez le patient épileptique, compte tenu de leur capacité de réduire le seuil de crise.

L'utilisation prolongée d'antalgiques, dont les opioïdes, augmente le risque d'une céphalée par abus médicamenteux.

Un traitement par opioïdes, particulièrement en cas d'utilisation chronique, peut déclencher une hyperalgésie chez certains sujets.

Effets respiratoires

Les opioïdes provoquent des dépressions respiratoires par des effets dépressifs sur le SNC. Le risque de dépression respiratoire peut augmenter en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments et en cas de facteurs pharmacogénétiques.

Effets gastro-intestinaux

La constipation, qui peut se révéler réfractaire à un traitement par laxatif, constitue un effet indésirable du traitement opioïde et nécessite une surveillance du transit intestinal.

Les nausées et les vomissements font partie également des effets indésirables du traitement opioïde. Chez certains sujets, l'incidence des nausées et des vomissements peut diminuer avec le développement d'une tolérance.

L'administration d'opioïdes peut masquer les symptômes d'une affection abdominale aiguë.

Certains opioïdes, dont la morphine, peuvent augmenter la pression sur le sphincter d'Oddi, ce qui suggère de prendre des précautions d'utilisation en cas de maladie des voies biliaires, par exemple : la pancréatite et la cholélithiase, même si un effet définitif n'a pas été déterminé.

Effets dermatologiques

Le prurit est un effet indésirable d'un traitement opioïde.

Effets hormonaux

Les opioïdes peuvent baisser les taux hormonaux et doivent être utilisés avec précaution chez le patient atteint de troubles hormonaux.

Effets immunologiques

Certains opioïdes, dont la morphine, peuvent inhiber la fonction immunologique. L'importance clinique de cet effet n'a pas été déterminée.

Effets musculéo-squelettiques

Un traitement opioïde peut provoquer une rigidité musculaire et une myoclonie.

Effets sur les voies urinaires

Les opioïdes peuvent provoquer une rétention urinaire par une diminution du tonus des muscles lisses dans la vessie et la perception de la distension vésicale par une inhibition du réflexe de miction. Par conséquent, les opioïdes doivent être utilisés avec précaution chez le patient atteint de striction urétrale ou une hypertrophie prostatique.

Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires

Les patients atteints d'hypovolémie ou d'hypotension seront surveillés pour tout effet hémodynamique éventuel.

Tolérance

Une diminution de l'efficacité antalgique ou de la tolérance peut survenir avec une utilisation prolongée d'opioïdes. Une tolérance croisée n'est pas complète parmi les opioïdes et une tolérance peut se développer à des vitesses différentes pour les divers opioïdes.

Dépendance, abus et mésusage

PARACETAMOL/CODEINE VIATRIS 500 mg/30 mg, comprimé 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 trouble mental (par ex. dépression majeure). Tout abus ou mésusage peut entraîner un surdosage et/ou le décès (voir rubrique 4.9).

Précautions d'emploi

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 4.2).

LIEES AU PARACETAMOL

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

- poids < 50 kg (voir rubrique 4.2),
- insuffisance rénale (voir rubrique 4.2),
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée (voir rubrique 4.2),
- syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique) (voir rubrique 4.2),

- déficience en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique),
- alcoolisme chronique, consommation excessive d'alcool (3 boissons alcoolisées ou plus chaque jour) (voir rubrique 4.2),
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique), anorexie, boulimie ou cachexie (voir rubrique 4.2),
- déshydratation, hypovolémie (voir rubrique 4.2).

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

LIEES A LA CODEINE

- 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.
- 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.
- Le sujet âgé peut subir un risque accru d'effets indésirables associés aux opioïdes telles la dépression respiratoire et la constipation. De plus, le sujet âgé a une probabilité plus élevée d'utilisation concomitante de médicaments et ceci peut augmenter le risque d'interactions médicamenteuses.

La codéine doit être administrée avec prudence et sous surveillance clinique chez les patients atteints de maladie des voies biliaires et de pancréatite.

Les associations suivantes ne sont pas recommandées avec la codéine (voir rubrique 4.5) :

- Bupropion, cinacalcet, duloxétine, terbinafine, fluoxétine, paroxétine, quinidine : l'effet de la codéine peut diminuer ou être sans effet.
- Dérivés agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine) : l'effet analgésique peut diminuer. Un syndrome de sevrage peut apparaître.
- Antagonistes morphiniques partiels (nalméfène, naltrexone) : l'effet analgésique peut diminuer.

PARACETAMOL/CODEINE VIATRIS contient du lactose.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas

prendre ce médicament.

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

LIEES AU PARACETAMOL

+ 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

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, car la prise simultanée a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

LIEES A LA CODEINE

Association contre-indiquée

+ Oxybate de sodium

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

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Alcool (boisson ou excipient)

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

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

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

+ Bupropion, Cinacalcet, Duloxétine, Terbinafine

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

+ Fluoxétine, Paroxétine, Quinidine

Diminution de l'efficacité de l'opiacé par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur.

+ Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine)

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Morphiniques antagonistes partiels (nalméfène, naltrexone)

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte

+ Analgésiques morphiniques vrais, antitussifs morphine-like (ex. dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (ex. codéine, éthylmorphine), autres analgésiques morphiniques agonistes (ex. alfentanil, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, péthidine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol, méthadone)

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

+ Autres médicaments sédatifs (tels que, mais sans s'y limiter, les neuroleptiques ex. chlorpromazine, halopéridol, sulpiride, flupentixol, clozapine, olanzapine, loxapine, pimozide, rispéridone, aripiprazole ; les sédatifs antidépresseurs ex. amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine ; les médicaments anti-hypertenseurs ex. clonidine, guanfacine, méthyldopa, moxonidine, rilménidine)

Une majoration de la dépression centrale peut résulter de l'effet additif de chaque médicament sédatif.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Barbituriques, benzodiazépines et apparentés (tels que le zolpidem et le zopiclone)

Risque majoré de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

+ Médicaments atropiniques (tels que, mais sans s'y limiter, l'amitriptyline, l'atropine, le bipéridène, la chlorphénamine, la chlorpromazine, le clidinium, la clomipramine, la clozapine, le cyclopentolate, le disopyramide, la dosulépine, la doxépine, le doxylamine, la fésotérodine, flupentixol, la fluphénazine, glycopyrronium, homatropine, hydroxyzine, imipramine, l'ipratropium, l'isothipendyl, la lévomépromazine, la loxapine, la maprotiline, la méclizine, , la méquitazine, la métopimazine, le néfopam, l'oxomérazine, l'oxybutynine, la phéniramine, la prométhazine, la quétiapine, la quinidine, la scopolamine, la solifénacine, la toltérodine, le trihexyphénidyle, la trimipramine, la triprolidine, la tropatépine, le tropicamide, le trospium, l'uméclidinium, le zuclopenthixol)

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

LIÉ AU PARACETAMOL

Un grand nombre de grossesses n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants. Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse ; il doit toutefois être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment possible.

LIÉ À LA CODEINE

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.

En conséquence, si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, l'utilisation ponctuelle de PARACETAMOL/CODEINE VIATRIS peut être envisagée au cours de la grossesse ; 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.

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).

Allaitement

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf. rubrique 4.3) :

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 (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-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

Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle.

4.7. 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.

4.8. Effets indésirables

LIES AU PARACETAMOL

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique (hypotension (en tant que symptôme d'anaphylaxie)), ?dème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très rares cas de réactions cutanées graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportés et imposent l'arrêt du traitement.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.
- Des cas de diarrhées, de douleurs abdominales, d'augmentation des enzymes hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline, gamma-glutamyl transférase), d'INR augmenté ou diminué ont été rapportés.

LIES A LA CODEINE

Possibilité de :

- sédation, euphorie, dysphorie, hallucination,

- myosis, myoclonies, rhabdomyolyse, paresthésies, syncope, tremblements, rétention urinaire, insuffisance rénale,
- réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash),
- constipation, nausées, vomissements,
- somnolence, états vertigineux,
- bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique 4.3),
- syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés,
- abus. L'utilisation prolongée entraîne un risque de dépendance médicamenteuse (voir rubrique 4.4),
- pancréatite (fréquence indéterminée).

Il existe un risque de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine pendant la grossesse (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 EN PARACETAMOL

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 et chez des patients recevant des inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, malaise, sudation, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel chez l'enfant en une seule prise, provoque une cytolysé 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.

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. Les symptômes cliniques de l'atteinte hépatique sont généralement observés après 1 à 2 jours, et atteignent un maximum après 3 à 4 jours.

Conduite à tenir

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol, dès que possible à partir de la 4^{ème} heure après l'ingestion.
- 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 IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.
- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

SURDOSAGE EN CODEINE :

Symptômes chez l'adulte

- Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, ?dème pulmonaire (plus rare).

Symptômes 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

- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antalgiques. Opioides en association avec des antalgiques non-opioides. Codéine et paracétamol, Code ATC : N02AJ06.

Mécanisme d'action

- paracétamol : antalgique - antipyrétique,
- phosphate de codéine : antalgique central.

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 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le paracétamol et la codéine 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 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.

Elimination

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 (voir rubrique 4.2), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujet âgé

La capacité de conjugaison n'est pas modifiée (voir rubrique 4.2).

CODEINE

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 à 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine.

L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi-intégralement par voie rénale (85 à 90 %), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques ; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 à 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude animale n'est disponible concernant l'association de paracétamol et de codéine.

LIE AU PARACETAMOL

Aucune étude conventionnelle s'appuyant sur les normes actuellement admises pour évaluer la toxicité pour la reproduction et le développement n'est disponible.

Les études précliniques conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de toxicité à dose répétée et de cancérogénèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

A des doses hépatotoxiques, le paracétamol a démontré un potentiel génotoxique et carcinogène (tumeurs au niveau du foie et de la vessie), chez la souris et le rat. Cependant, cette activité génotoxique et carcinogène est considérée comme liée aux modifications du métabolisme du paracétamol lors de l'administration de doses ou de concentrations élevées et ne présente pas de risque pour l'utilisation clinique.

Chez le rat, des effets sur la fertilité chez le mâle (oligospermie, motilité spermatique anormale et diminution du potentiel fertilisant des spermatozoïdes) à forte dose (500 et 1000 mg/kg de poids corporel par jour) ont été observés.

LIE À LA CODEINE

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogénèse 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs prégélatinisé, acide stéarique, povidone, lactose monohydraté, cellulose en poudre, talc, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

8 ou 16 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 301 775 5 6 : 8 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 301 775 6 3 : 16 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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.