ANSM - Mis à jour le : 10/03/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol ..... 500,00 mg
Phosphate de codéine hémihydraté ..... 20,50 mg
Quantité correspondant à phosphate de codéine anhydre ..... 20,0 mg

Pour un comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des douleurs modérées à intenses qui ne sont pas soulagées par l'aspirine, le paracétamol ou l'ibuprofène utilisé seul.

4.2. Posologie et mode d'administration

RÉSERVÉ À L'ADULTE (À PARTIR DE 15 ANS).

Posologie

1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense sans dépasser **6 comprimés par jour.**

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g de paracétamol par jour (soit 8 comprimés par jour).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés tels quels, avec un verre d'eau.

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.

Chez l'adulte : elles doivent être espacées de préférence de 6 heures et au minimum de 4 heures.

Sujet âgé : la posologie initiale sera 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 sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre 2 prises sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour soit 6 unités.

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

4.3. Contre-indications

- Enfant de moins de 15 ans,
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6)

Liées au paracétamol :

- Insuffisance hépatocellulaire sévère (score de Child-Pugh>9).

Liées à la codéine :

- Asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence de codéine).
- Chez tous les patients de moins 18 ans après amygdalectomie eu/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.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Pour éviter un risque de surdosage ; vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCEDER 4 GRAMMES PAR JOUR (cf. rubrique 4.9).

Dépendance, abus et mésusage

CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg, comprimé contient de la codéine, dont l'utilisation régulière ou prolongée peut entrainer 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 prise concomitante de ce médicament avec des agonistes-antagonistes morphiniques, de l'alcool ou de la naltrexone est déconseillée (cf. rubrique 4.5).

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 en %
Africain /Ethiopien	29%
Afro-Américains	3.4% à 6.5%
Asiatiques	1.2% à 2%
Caucasiens	3.6% à 6.5%
Grecs	6%
Hongrois	1.9%
Européen du nord	1% à 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, entraine de effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire entrainer 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.

Précautions d'emploi

Liées à la codéine

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

- Insuffisance rénale : (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), augmenter l'intervalle entre les prises (minimum 8 heures).

- Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.

- En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration

Sujet âgé : diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins.

Liées à la présence de paracétamol:

En raison de son hépatotoxicité, le paracétamol ne doit pas être utilisé à des doses ou pendant une durée plus importante que celles recommandées. Une utilisation sur une durée plus longue que recommandée peut entrainer des séquelles hépatiques sévères, comme une cirrhose hépatique. Un surdosage aigu ou chronique peut conduire à une hépatotoxicité sévère, exceptionnellement d'issue fatale (voir rubrique 4.9).

Les patients souffrant de pathologies hépatiques ou d'infections affectant le foie telles qu'une hépatite virale doivent consulter un médecin avant de prendre du paracétamol. Chez ces patients, une évaluation de la fonction hépatique doit être réalisée à intervalles réguliers pendant un traitement à forte dose ou à long terme, en particulier chez les patients présentant une pathologie hépatique préexistante.

Les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh 9) doivent utiliser le paracétamol avec prudence.

Une élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) peut survenir lors de l'administration de paracétamol à des doses thérapeutiques.

Une prise d'alcool modérée, associée à une prise de paracétamol, peut potentiellement conduire à une augmentation du risque de toxicité hépatique. Les patients souffrant de pathologies rénales doivent consulter un médecin avant de prendre du paracétamol, dans la mesure où un ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10 mL/min), le médecin devra évaluer de façon critique le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du paracétamol. Un ajustement posologique et une surveillance continue doivent être réalisés.

De manière générale, l'utilisation en continue du paracétamol, en particulier en association avec d'autres analgésiques, peut conduire à des lésions rénales permanentes et à un risque d'insuffisance rénale (néphropathie analgésique).

Une utilisation prolongée à forte dose peut conduire à des lésions hépatiques et rénales. Les situations qui augmentent le stress oxydatif hépatique et diminuent la réserve hépatique en glutathion, telles que l'association à certains médicaments, l'alcoolisme, un sepsis, ou un diabète sucré, peuvent augmenter le risque de toxicité hépatique à des doses thérapeutiques.

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, l'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.

Des cas de réactions cutanées sévères ont été très rarement rapportés. En cas de rougissement cutané, de rash, d'apparition de vésicules ou de desquamations, la prise de paracétamol doit être arrêtée et une prise en charge médicale doit être apportée immédiatement (voir rubrique 4.8).

L'utilisation du paracétamol chez des patients présentant un syndrome de Gilbert peut conduire à une hyperbilirubinémie plus prononcée et des symptômes cliniques associés comme une jaunisse. Aussi, ces patients doivent utiliser le paracétamol avec prudence.

La prise concomitante d'autres médicaments contenant du paracétamol doit être évitée.

Si de nouveaux symptômes apparaissent ou si la douleur et/ou la fièvre ne sont pas soulagées en 3 jours, il est recommandé aux patients d'arrêter le traitement et de consulter un médecin.

Les patients présentant une déficience héréditaire en glucose-6-phosphate-déshydrogénase doivent consulter leur médecin avant de prendre du paracétamol (risque d'anémie hémolytique).

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

Liées au paracétamol

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.

Liées à la codéine

Associations déconseillées (cf. rubrique 4.4)

+**Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)**

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

+**Alcool (boisson ou excipient)**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

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

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

+**Morphiniques antagonistes partiels (nalméfène, naltrexone)**

Risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.

+**Sodium (oxybate de)**

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse les conduites de véhicule et l'utilisation de machines.

Associations à prendre en compte

+ **Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphines vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines, barbituriques, méthadone**

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

+ **Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.**

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

Autres interactions liées à la présence de paracétamol :

Les médicaments conduisant à un retard de la vidange gastrique peuvent conduire à une absorption plus lente du paracétamol et de ce fait à un délai d'action retardé.

Les médicaments conduisant à une accélération de la vidange gastrique (par exemple métoclopramide), peuvent conduire à une absorption plus rapide du paracétamol et de ce fait à un délai d'action plus rapide.

L'utilisation concomitante de médicaments qui provoquent une induction des enzymes hépatiques, par exemple certains médicaments hypnotiques et antiépileptiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine etc.) ou la rifampicine peuvent conduire à des lésions hépatiques, même à des doses de paracétamol qui seraient par ailleurs sans risque. En cas de consommation excessive d'alcool, la prise de paracétamol, même à des doses thérapeutiques, peut conduire à des lésions hépatiques.

Les effets des médicaments suivants sont intensifiés : l'association avec le chloramphénicol peut prolonger sa demi-vie et ainsi potentiellement augmenter sa toxicité.

Le tropisétron et le granisétron, des antagonistes aux récepteurs 5HT-3 à la sérotonine, peuvent totalement inhiber l'effet analgésique du paracétamol en raison d'une interaction pharmacodynamique.

L'utilisation concomitante de paracétamol et d'AZT (zidovudine) augmente la tendance vers une réduction de la numération sanguine en globules blancs (neutropénie). Aussi le paracétamol ne doit pas être pris en association avec l'AZT, sauf sur avis médical.

Il est préférable d'éviter un traitement continu combiné avec plus d'un analgésique ; il existe peu de preuves d'un bénéfice supplémentaire pour le patient, et l'incidence des effets secondaires est généralement additive.

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 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 l'uricémie par la méthode à l'acide phosphotungstique, et le dosage de la glycémie par la méthode au glucose oxydase-peroxydase.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin quel que soit le terme, mais 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).

Données concernant le paracétamol

Une vaste quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/néonatale. 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 ; 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.

Données concernant 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

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 entrainer des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépression respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.

En conséquence, ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Données liées au paracétamol

Les données sont limitées sur le fait que les médicaments qui inhibent la cyclo-oxygénase ou la synthèse de prostaglandines pourraient altérer la fertilité des femmes, par un effet sur l'ovulation, réversible à l'arrêt du traitement. Le paracétamol étant suspecté d'inhiber la synthèse des prostaglandines, il est possible qu'il puisse altérer la fertilité, bien que cela n'ait pas été démontré.

Lié à la codéine:

Il n'y a pas de donne 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.

Certains patients utilisant du paracétamol peuvent présenter des vertiges ou une somnolence. Les patients doivent être prudents s'ils pratiquent des activités qui nécessitent de la vigilance.

4.8. Effets indésirables

Liés au paracétamol

Les effets indésirables listés sont basés sur des déclarations spontanées, aussi une organisation suivant les catégories de fréquence des CIOMS III n'est pas possible.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Modifications de la numération sanguine, notamment thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique, leucopénie, et pancytopénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Acidose métabolique à trou anionique élevé avec fréquence «indéterminée» (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Description des effets indésirables sélectionnés

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 gastro-intestinales

Nausée, vomissements, maux d'estomac, diarrhée et douleur abdominale.

Affections hépatobiliaires

Atteinte hépatique, hépatite, insuffisance hépatique dose-dépendante, nécrose hépatique (y compris d'issue fatale). Une utilisation chronique non conforme peut conduire à une fibrose hépatique, une cirrhose hépatique, y compris d'issue fatale (voir rubriques 4.4 et 4.9).

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques, réaction anaphylactique, et choc anaphylactique.

Affections du système nerveux

Vertiges, somnolence.

Affections du rein et des voies urinaires

Atteinte rénale en particulier en cas de surdosage.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Bronchospasme et asthme, notamment syndrome d'asthme analgésique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés.

Rash, prurit, urticaire, œdème allergique et angioedème, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée, érythème pigmenté fixe, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (y compris d'issue fatale).

Liés à la codéine

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : abus. L'utilisation prolongée entraine 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 et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique 4.6).

Possibilité de :

- sédation, euphorie, dysphorie,
- myosis, rétention urinaire,
- réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash),
- constipation, nausées, vomissements,
- somnolence, états vertigineux,
- bronchospasme, dépressions respiratoires (cf. rubrique 4.3 Contre-indications),
- syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés,
- il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

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

Lié au paracétamol

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle.

En cas de surdosage de paracétamol, il faut contacter un médecin ou un centre anti-poison immédiatement.

Toxicité aiguë

L'effet le plus important de l'intoxication aiguë du paracétamol est l'hépatotoxicité : les lésions hépatocellulaires sont causées par la liaison des métabolites réactifs du paracétamol aux protéines cellulaires hépatiques. A des doses thérapeutiques, ces métabolites sont liés par le glutathion, et forment des conjugués non toxiques. Dans le cas d'un surdosage massif, l'approvisionnement du foie en donneurs de groupement – SH (qui favorise la formation de glutathion) est épuisé, les métabolites toxiques s'accumulent et provoquent une nécrose cellulaire hépatique, résultant en une altération de la fonction hépatique progressant vers un coma hépatique. Une atteinte rénale suite à une nécrose des tubules rénaux a aussi été décrite de façon indépendante.

Le seuil de surdosage peut être abaissé chez les patients prenant certains médicaments ou de l'alcool, ou qui sont sérieusement dénutris.

Toxicité chronique

La toxicité chronique inclut diverses atteintes hépatiques (voir « Symptômes d'intoxication »). Les données relatives à la toxicité chronique et en particulier à la néphrotoxicité du paracétamol sont controversées. Il convient d'accorder de l'importance à la possible influence sur la numération sanguine périphérique lors d'une utilisation chronique.

Symptomatologie

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales, transpiration et malaise général apparaissent généralement dans les 24 premières heures. L'état du patient peut s'améliorer dans les 24 à 48 heures, bien que les symptômes puissent ne pas disparaître complètement.

La taille du foie augmente rapidement, les transaminases et la bilirubine sont élevées, le temps de prothrombine devient pathologique, le débit urinaire chute, une légère azotémie peut se développer. Une hypokaliémie et une acidose métabolique (notamment une acidose lactique) peuvent aussi se développer dans le cadre d'un surdosage aigu et/ou chronique. Les manifestations cliniques fréquentes après 3 à 5 jours sont : jaunisse, fièvre, foetor hépatique, diathèse hémorragique, hypoglycémie, et insuffisance hépatique. Une insuffisance hépatique peut progresser vers tous les stades d'encéphalopathie hépatique, vers un œdème cérébral, et le décès.

Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose aiguë des tubules rénaux, fortement évoquée par une douleur dorsale, une hématurie et une protéinurie, pouvant se développer même en l'absence d'atteinte hépatique sévère.

Un surdosage à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg chez l'enfant en une seule prise, 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 entraîner la mort.

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

Conduite d'urgence

- Des soins intensifs médicaux avec surveillance étroite des signes vitaux, des examens de laboratoire et de l'état circulatoire doivent généralement être initiés.

- Transfert immédiat en milieu hospitalier. Une assistance médicale rapide est critique aussi bien pour les adultes que pour les enfants, même si aucun signe ou symptôme n'est apparent

- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol,

- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique (dans les six premières heures).

- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine, donneur de groupements – SH (ou méthionine, cystéamine) par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure, dans la mesure où ils conjuguent les métabolites réactifs et de ce fait contribuent à leur détoxification normale. La N-acétylcystéine peut être protectrice jusqu'à un certain degré jusqu'à 48 heures après l'ingestion.

- Traitement symptomatique.

- Une hémodialyse et une hémoperfusion contribuent à l'élimination du produit. Il est recommandé de contrôler la concentration plasmatique en paracétamol.

Lié à la codéine

Symptomatologie

- Chez l'adulte : dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare)

- Chez l'enfant, (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : bradypnée, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération ; flush et œdème du visage, éruption urticarienne, rétention d'urine.

Conduite à tenir

- Assistance respiratoire

- Naloxone.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES, Code ATC : N02BE51

Association de deux principes actifs :

- Paracétamol : antalgique périphérique, antipyrétique. Son mécanisme d'action analgésique n'a pas encore été totalement élucidé. Son action résulterait principalement d'une inhibition de la synthèse des prostaglandines dans le système nerveux central (SNC).
- codéine phosphate hémihydraté : antalgique opioïde.

L'association de paracétamol et de phosphate de codéine possède une activité antalgique supérieure à celle de ses composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps.

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 du 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, la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

Liées au paracétamol

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 90 minutes après ingestion, en fonction de la formulation.

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 glycuroconjugaison 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. 80% de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Seulement 1 à 3 % est éliminé sous forme inchangée. L'élimination est retardée chez les patients avec une fonction hépatique ou rénale altérée.

La demi-vie d'élimination est de 1,5 à 2,5 heures.

Variations physiopathologiques

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

Liées à la Codéine

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40-70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est 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 (85-90 %), 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 suivant s: environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 -70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Données relatives au paracétamol

Toxicité aiguë

Après administration par voie orale, le paracétamol est légèrement toxique pour les rats adultes et les cobayes. La toxicité considérablement plus importante chez la souris et les rats nouveau-nés est probablement due à un métabolisme du produit différent chez la souris et à l'immaturité du système enzymatique hépatique chez les rats nouveau-nés.

L'administration de doses plus élevées chez le chient et le chat a provoqué des vomissements, rendant ainsi impossible la détermination de la DL50 orale pour ces espèces.

Toxicité chronique

Après l'administration de doses toxiques, les tests chez l'animal ont montré un développement pondéral plus lent, des mictions plus fréquentes, une acidurie, une déshydratation et une augmentation de la sensibilité aux infections. Lors de l'autopsie, une augmentation du volume des organes abdominaux, une irritation de la muqueuse intestinale et, chez les animaux mâles, une atrophie testiculaire avec inhibition de la spermatogénèse ont été observés. Lors d'une étude sur 100 jours chez le rat, les organes cibles sur le plan toxicologique ont été le foie et les reins. Chez les humains, un facteur de sécurité d'approximativement 7 en relation avec la dose journalière et 43 avec une dose unique a été calculé à partir des données chez l'animal pour une durée de traitement ne dépassant pas 10 jours.

Potentiel mutagène et tumorigène

Un potentiel génotoxique a été observé chez le rat à des doses hépatotoxiques, s'expliquant par une conséquence indirecte de l'hépatotoxicité/myelotoxicité, et non comme atteinte directe de l'ADN. En conséquence, une dose seuil peut être supposée. Dans une étude de 2 ans chez des rats mâles recevant un régime alimentaire contenant jusqu'à 6000 ppm de paracétamol, aucune preuve de carcinogénicité n'a été démontrée. Chez les rats femelles, il a été démontré une carcinogénicité basée sur l'augmentation de l'incidence de leucémies à cellules mononucléées. Dans une étude de 2 ans chez des souris recevant jusqu'à 6000 ppm de paracétamol, aucune preuve de carcinogénicité n'a été démontrée.

Toxicité sur la reproduction

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs prégélatinisé, povidone, cellulose microcristalline, carmellose modifiée type A, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

16 comprimés sous plaquette thermoformée (Aluminium/PVC).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

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

TEOFARMA S.R.l.
VIA F.LLI CERVI, 8
27010 VALLE SALIMBENE (PV)
ITALIE

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

- 333 046-5 : 16 comprimés sous plaquette thermoformée (Aluminium/PVC).

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.