

## Mentions Légales Complètes de CODOLIPRANE® ADULTES, comprimé sécable

Rectificatif d'AMM du 01/04/2005

---

### CODOLIPRANE® ADULTES, comprimé sécable

**COMPOSITION** : Paracétamol : 400,00 mg, phosphate de codéine hémihydraté : 20,00 mg, quantité correspondant à codéine base : 15,62 mg pour un comprimé sécable de 490 mg. Excipients : gélatine, acide stéarique, amidon de pomme de terre, povidone, crospovidone. **DONNÉES CLINIQUES : Indications**

**thérapeutiques** : Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls. **Mode d'administration** : Voie orale. Les comprimés doivent être avalés tels quels, avec un verre d'eau. **Posologie** : RÉSERVÉ À L'ADULTE (À PARTIR DE 15 ANS).

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). Les prises doivent être espacées de préférence de 6 heures et au minimum de 4 heures. - Sujets âgés : 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. - En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un grand verre d'eau. **Contre-indications** : Ce médicament est contre-indiqué en cas : - d'hypersensibilité à l'un des constituants de ce médicament, - d'insuffisance hépatocellulaire, - d'asthme et insuffisance respiratoire (en raison de la présence de codéine), - en dehors d'une prise ponctuelle, pendant l'allaitement (voir rubrique "Grossesse et allaitement"). **Mises en garde** : L'usage prolongé de fortes doses de codéine peut conduire à un état de dépendance. Les douleurs par désafférentation (douleurs neurogènes) ne répondent pas à l'association codéine paracétamol. - Chez l'adulte et l'enfant de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACÉTAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique "Surdosage").

**Précautions d'emploi** : 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. - 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. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : **Liées au paracétamol** : - 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 à la glucose oxydase-peroxydase. **Liées à la codéine** : - Associations déconseillées : - **Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)** : Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. - **Alcool** : 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. - **Naltrexone** : Risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique. - Associations à prendre en compte : - **Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, 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. **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 morphinomimétiques 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 : En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique lié à l'utilisation aux posologies usuelles du paracétamol. - 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. Quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses supra-thérapeutiques. En conséquence, en dehors d'une prise ponctuelle, ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf. Contre-indications). **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine. **Effets indésirables : Liés au paracétamol** : - Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés. - De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés. **Liés à la codéine** : - Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et plus modérés. Possibilité de : sédation, euphorie, dysphorie, myosis, rétention urinaire, réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash), constipation, nausées, vomissements, somnolence, états vertigineux, bronchospasme, dépression respiratoire (cf. 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. - Aux doses supra-thérapeutiques : 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. **Surdosage : 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. **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. - **Symptomatologie** : Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, 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 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 lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion. - **Conduite à tenir** : Transfert immédiat en milieu hospitalier ; prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol ; évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique ; 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. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques** : ANTALGIQUE PÉRIPHÉRIQUE. ANALGÉSIE OPIOÏDE (N : Système nerveux central). Association de deux principes actifs : - paracétamol : antalgique périphérique, antipyrétique, - 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. **Propriétés pharmacocinétiques** : Le paracétamol, la codéine et ses sels ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés. **Liées au paracétamol** : - **Absorption** : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion. - **Distribution** : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible. - **Métabolisme** : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjuguaison et la sulfoconjuguaison. 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 glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. - **Variations physiopathologiques** : - Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée. - Sujet âgé : La capacité de conjugaison n'est pas modifiée. **Liées à la codéine** : - **Absorption** : La codéine est absorbée assez rapidement au niveau intestinal. - **Distribution** : La concentration plasmatique maximale est atteinte en

60 minutes. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte). - **Métabolisme/Élimination** : La codéine et ses sels sont métabolisés au niveau du foie et sont excrétés par voie urinaire sous forme inactive composée essentiellement de dérivés glycoconjugués. Ils ont peu d'affinité pour les récepteurs opioïdes. La codéine et ses sels traversent le placenta et diffusent dans le lait maternel. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES** : **Durée de conservation** : 2 ans. **Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. **Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination** : Pas d'exigences particulières. Comprimé sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium). **Conditions de prescription et de délivrance** : Médicament non soumis à prescription médicale. **Comprimé sécable** : Boîte de 16 : **AMM** n° 332 207-5 (rév : 04/2005) - **Prix** : 2,67 € - Remboursé Sécurité Sociale à 65% - Collectivités. Boîte de 100 : **AMM** n° 560 928-9 (rév : 04/2005) - Non remboursé - Collectivités.

**sanofi-aventis otc**  
**1-13, boulevard Romain Rolland**  
**75014 Paris**  
**N° tél. Information Médicale : 0 800 394 000**

**Sanofi-aventis met à votre disposition un numéro vert : 0800 775 289, pour tout commentaire sur la qualité de sa visite médicale, conformément à la charte.**