ANSM - Mis à jour le : 17/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol..... 500,00 mg
Phosphate de codéine hémihydraté..... 30,00 mg

Pour un comprimé

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé blanc cassé, rond et biconvexe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CODOLIPRANE 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. Si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.

Adultes

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

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)**.

Toutefois, la dose totale quotidienne maximale de paracétamol chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg ne doit pas dépasser 4 g par jour et 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).

Adolescents âgés de 12 à 18 ans

La dose quotidienne recommandée est :

- d'environ 60 mg/kg/jour de **paracétamol** à répartir en 4 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures,
- d'environ 3 mg/kg/jour de **codéine** à répartir en 4 prises, soit environ 0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures.

Il est impératif de **respecter les posologies définies en fonction du poids de l'adolescent** et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information :

- **Entre 31 à 50 kg** (de 12 à 15 ans environ) : 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés** par jour.
- **Plus de 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) : 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.

Populations particulières

Sujet âgé

La posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, et pourra éventuellement être augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence :

- L'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.
- Une réduction de la dose doit être envisagée.
- Chez l'enfant, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

Insuffisance hépatique (légère à modérée), alcoolisme chronique et syndrome de Gilbert (jaunisse familiale non-hémolytique)

Il est recommandé de réduire la dose et d'augmenter l'intervalle minimum entre deux prises. La dose quotidienne de paracétamol ne doit pas dépasser 2000 mg/jour (2 g/jour).

Autres

La dose totale quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 60 mg/kg/jour ni excéder 3000 mg par jour (3 g/jour) dans les situations suivantes :

- Adultes de moins de 50 kg.

- Déshydratation.

- En cas de réserves basses ou déficit en glutathion hépatique (ex : malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie, cachexie).

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 chez l'adulte.

La dose totale quotidienne maximale de **paracétamol** ne doit pas excéder (voir rubrique 4.9) :

- 80 mg/kg/jour chez l'adolescent de moins de 37 kg,

- 3 g par jour chez l'adolescent de 38 kg à 50 kg,

- 4 g par jour chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg.

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur. Chez l'adulte et l'adolescent, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Mode d'administration

Voie orale.

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

Les objectifs du traitement et son arrêt

Avant d'instaurer le traitement par ce médicament, une stratégie thérapeutique précisant la durée et les objectifs du traitement ainsi qu'un plan pour la fin du traitement doivent être convenus avec le patient, conformément aux lignes directrices relatives à la prise en charge de la douleur. Au cours du traitement, le médecin et le patient doivent être en contact fréquent afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager son arrêt ou d'ajuster la posologie si nécessaire. Si un patient ne nécessite plus de traitement par la codéine, il peut être conseillé de réduire progressivement la dose pour éviter les symptômes de sevrage. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une hyperalgésie, d'une tolérance au médicament ou d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Durée du traitement

La durée du traitement doit être aussi courte que possible et, si la douleur n'est pas efficacement soulagée, il doit être conseillé aux patients/aidants de demander l'avis d'un médecin

4.3. Contre-indications

- Enfant de moins de 12 ans.

- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Liées au paracétamol

- Hypersensibilité au paracétamol.

- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine

- Hypersensibilité à la codéine.

- Chez les patients traités par 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.

- Crise d'asthme aiguë.

- 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).

- Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).

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).

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

Liés à la codéine

Tolérance et trouble de l'usage d'opioïde (abus et dépendance)

Une tolérance, une dépendance physique et psychologique, et un trouble de l'usage d'opioïde (TUO) peuvent se développer en cas d'administration répétée d'opioïdes tels que CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé. L'utilisation répétée de CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé peut entraîner un TUO.

L'augmentation de la dose et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé peut entraîner un surdosage et/ou le décès du patient. Le risque de développer un TUO est augmenté chez les patients ayant un antécédent personnel ou familial (parents ou frères et soeurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris troubles liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs ou

chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et trouble de la personnalité).

Avant d'instaurer le traitement par CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé et au cours du traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt du traitement doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des symptômes du TUO. En cas d'apparition de ces signes, il est conseillé aux patients de contacter leur médecin.

Les patients devront être surveillés afin de détecter les signes d'une consommation excessive de médicament (par ex. des demandes précoces de renouvellement d'ordonnance). Cela inclut la vérification des médicaments opioïdes et psychoactifs concomitants (tels que les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation avec un addictologue doit être envisagée.

Après un traitement prolongé, l'administration doit être interrompue de manière progressive.

Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés avec la codéine, en particulier chez l'adulte et le jeune adulte, mais également chez l'adolescent, à des fins récréatives et/ou chez des patients ayant des antécédents d'abus et/ou de pharmacodépendance (alcool, médicament ou autre) ou de maladie mentale (exemple : dépression majeure). Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

La survenue de signes ou symptômes évoquant un usage abusif ou une dépendance à la codéine doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

Tout abus ou mésusage peut entraîner un surdosage et/ou le décès (voir rubrique 4.9).

Hyperalgésie

Comme avec d'autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur en réponse à une dose plus élevée de codéine, la possibilité d'une hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose ou une réévaluation du traitement peuvent être indiquées.

Dépression respiratoire liée au sommeil

Les opioïdes peuvent entraîner des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil. La consommation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de manière dose-dépendante. Chez les patients atteints d'une ACS, envisager une diminution de la dose totale d'opioïdes.

Enfants et adolescents

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.

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.

Sujet âgé

Les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets indésirables de ce médicament, notamment la dépression respiratoire. Elles sont également plus susceptibles de présenter une hypertrophie, une obstruction prostatique ainsi qu'une altération de la fonction rénale liée à l'âge. Elles ont également une probabilité plus élevée d'avoir une rétention urinaire induite par les opioïdes.

Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée chez l'adulte, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins (voir rubrique 4.2).

Métabolisme CYP2D6

La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par l'enzyme hépatique CYP2D6. 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%

Interactions

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes et d'alcool

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, les morphiniques agonistes antagonistes, les morphiniques antagonistes partiels, les inhibiteurs du CYP2D6 (voir rubrique 4.5).

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes

L'utilisation concomitante d'opioïdes dont la codéine et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès. L'utilisation concomitante de gabapentinoïdes n'est pas recommandée.

Précautions d'emploi

Liées à l'association

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

Liées au paracétamol

Le paracétamol doit être administré avec précaution dans les situations suivantes :

- Poids inférieur à 50 kg.
- Insuffisance hépatique légère à modérée.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ? 30 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2)).
- Alcoolisme chronique et sevrage récent.
- Déshydratation.
- Syndrome de Gilbert.
- En cas de réserves basses ou déficit en glutathion hépatique (ex : malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie, cachexie).
- Personnes âgées.
- Allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

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

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de paracétamol et de flucloxacilline en raison d'un risque accru d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, de septicémie, de malnutrition et d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, alcoolisme chronique), ainsi que chez ceux qui utilisent des doses quotidiennes maximales de paracétamol. Une surveillance étroite, incluant la mesure de la 5-oxoproline urinaire, est recommandée.

Après une utilisation prolongée, la surveillance doit inclure la numération formule sanguine, la fonction hépatique et la fonction rénale.

Liées à la codéine

En cas de prise au long cours, de fortes doses, ou d'utilisation incorrecte d'analgésiques chez des patients atteints de céphalées chroniques, des céphalées peuvent apparaître ou s'aggraver ; elles ne doivent pas être traitées par des doses plus élevées d'analgésiques. Dans de tels cas, l'utilisation d'analgésiques doit être interrompue sur avis médical.

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé ne doit être utilisé qu'après une évaluation minutieuse du rapport risque-bénéfice en cas de :

- Constipation chronique. L'utilisation concomitante de codéine avec des médicaments antidiarrhéiques antipéristaltiques peut augmenter le risque de constipation sévère.
- Pression intracrânienne élevée ou de traumatisme crânien. La codéine peut augmenter la pression du liquide céphalorachidien et peut augmenter la dépression respiratoire. Comme d'autres opioïdes, elle provoque des effets indésirables qui peuvent altérer l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien.

- Altération de la conscience.

- Altération de la fonction respiratoire (due à un emphysème, à une cyphoscoliose, à l'obésité sévère) et bronchopneumopathie chronique obstructive.

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé doit être administré avec précaution dans les situations suivantes :

- Chez les patients présentant des troubles convulsifs.

- Chez certains patients, tels que ceux qui présentent une altération de la fonction cardiaque, hépatique ou rénale, une hyperplasie bénigne de la prostate, une sténose urétrale, une insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison), une hypothyroïdie, une entérocolite ulcérative chronique, une maladie de la vésicule biliaire et des maladies dans lesquelles la capacité respiratoire est réduite.

- 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.

Affections hépatobiliaires

La codéine peut causer une dysfonction et un spasme du sphincter d'Oddi, augmentant ainsi le risque de symptômes liés aux voies biliaires et de pancréatite. Par conséquent, la codéine/paracétamol doit être administrée avec prudence chez les patients atteints de pancréatite et de maladies des voies biliaires.

Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes, de benzodiazépines et d'alcool

- Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (voir rubrique 4.5).

- La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et de benzodiazépines peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates.

- La prise concomitante d'agoniste-antagoniste morphinique dans le traitement substitutif peut diminuer l'effet antalgique et augmenter le risque d'apparition d'un syndrome de sevrage

- En cas d'association avec d'autres opioïdes, les doses efficaces les plus faibles et la durée d'utilisation concomitante la plus courte possible doivent être prescrites ; le patient doit être étroitement surveillé concernant l'apparition de sédation, de symptômes de sevrage et de dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

Interactions avec les examens paracliniques

Liées au paracétamol

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-péroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 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

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

Les patients recevant d'autres analgésiques opioïdes, antitussifs, antihypertenseurs, antihistaminiques, antipsychotiques, agents anxiolytiques ou autres dépresseurs du Système Nerveux Central (SNC), y compris l'alcool, en concomitance avec ce médicament contenant de la codéine peuvent présenter une dépression supplémentaire du SNC.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Oxybate de sodium

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

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Alcool

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

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

+ Agonistes-antagonistes morphiniques : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine

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

L'utilisation concomitante de codéine avec un agoniste partiel (par ex. buprénorphine) ou un antagoniste (par ex., naltrexone) peut accélérer ou retarder les effets de la codéine.

+ Morphiniques antagonistes partiels : naltrexone, nalméfène

Risque de diminution de l'effet antalgique

+ Inhibiteurs du CYP2D6

La codéine est métabolisée par l'enzyme hépatique CYP2D6 en son métabolite actif, la morphine. Les médicaments inhibant l'activité du CYP2D6 peuvent réduire l'effet analgésique de la codéine (voir rubrique 4.4).

Les patients prenant de la codéine et des inhibiteurs du CYP2D6 modérés à forts (tels que la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine, le bupropion, le cinacalcet, la méthadone) doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate relative à cette efficacité réduite et aux signes et symptômes de sevrage. Si nécessaire, un ajustement du traitement doit être effectué.

Associations à prendre en compte

+ Barbituriques, benzodiazépines, autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution)

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

La prise concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs sur le système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant de benzodiazépines et d'opioïdes doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

+ Autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool) tels que, par exemple, antitussifs antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, anxiolytiques, antipsychotiques, antihypertenseurs, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques.

Majoration de la dépression centrale.

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

+ Gabapentinoïdes

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) augmente le risque de dépression respiratoire, d'hypotension, de sédation profonde, de coma ou de décès en raison de l'effet dépresseur additif du SNC (voir rubrique 4.4).

+ Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

Il a été observé que l'utilisation concomitante de certains opioïdes tels que la méthadone ou le fentanyl avec des IMAOs pouvait potentialiser les effets nerveux centraux et d'autres effets indésirables de gravité imprévisible. L'extrapolation de ces effets à l'association de la codéine avec les IMAOs ne peut être exclue.

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. L'utilisation répétée de CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé doit être évitée pendant la grossesse sauf si le bénéfice escompté pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus et sera alors accompagnée d'une surveillance médicale.

En cas d'administration pendant la grossesse, il conviendra de tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament et en particulier en fin de terme (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

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.

Lié à la codéine

En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif.

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

Allaitement

Ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 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 (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.

Fertilité

Lié au paracétamol

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

CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé peut provoquer de la somnolence, des troubles de la coordination visuomotrice et de l'acuité visuelle, altérant la capacité mentale et/ou physique requise pour l'exécution de tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

Il convient de conseiller aux patients de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machines, et ce jusqu'à ce qu'ils soient en mesure de réaliser ces activités.

4.8. Effets indésirables

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

- Très fréquent (≥ 1/10)
- Fréquent (≥ 1/100 à 1/10)

- Peu fréquent (≥ 1/1 000 à 1/100)
- Rare (≥ 1/10 000 à 1/1 000)
- Très rare (1/10 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liés au paracétamol

Classe de système d'organes	Rare (≥ 1/10 000 à 1/1 000)	Très rare (1/10 000)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke[1].		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème[1], Urticaire[1], Rash cutané[1]	Réactions cutanées graves[1]	Erythème pigmenté fixe
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombopénie, Leucopénie, Neutropénie.	Agranulocytose, Anémie hémolytique en particulier chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.
Affections hépatobiliaires			Augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf. rubrique 4.4), hépatite cytolytique pouvant entrainer une insuffisance hépatique aiguë.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bronchospasme (voir rubrique 4.4)
Affections du métabolisme et de la nutrition			Acidose pyroglutamique chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la déplétion du glutathion.

1Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Liés à la codéine

Classe de système d'organes	Rare (≥ 1/10 000 à 1/1 000)	Très rare (1/10 000)	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales			Constipation, Nausées, Vomissements, Sécheresse buccale.
Affections hépatobiliaires		Pancréatite	Dysfonction du sphincter d'Oddi. Syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.
Affections du système nerveux			Convulsions, Céphalées, Sédation, Euphorie, Dysphorie, Somnolence, Etats vertigineux.
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bronchospasme, Dépression respiratoire (voir rubrique 4.3).
Affections oculaires			Myosis. Chez des patients particulièrement sensibles, la coordination visuomotrice et l'acuité visuelle peuvent être affectées négativement de manière dose-dépendante.
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes
Affections rénales et urinaires			Rétention urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Fatigue

Affections psychiatriques	État confusionnel, 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 et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique 4.6).

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé peut conduire à une dépendance au médicament (pharmacodépendance), même aux doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement opioïde (voir rubrique 4.4).

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, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique ainsi que chez les patients recevant des médicaments inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

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

Un surdosage peut provoquer une cytolyse hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire pouvant nécessiter une greffe hépatique, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

Des cas de coagulation intravasculaire disséminée ont été observés dans un contexte de surdosage au paracétamol.

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.

Le surdosage peut également entraîner une pancréatite aiguë, une hyperamylasémie, une insuffisance rénale aiguë et une pancytopénie.

Conduite d'urgence

- Arrêter le traitement.

- Transfert immédiat en milieu hospitalier pour des soins médicaux d'urgence, malgré l'absence de symptômes précoces significatifs.

- Evacuation rapide du produit ingéré, par aspiration et lavage gastrique de préférence dans les 4 heures qui suivent l'ingestion.

- Prélèvement sanguin pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. La concentration plasmatique du paracétamol doit être mesurée au minimum 4 heures après l'ingestion (un dosage réalisé plus tôt n'est pas fiable).

- 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. Bien que moins efficace, un effet protecteur de l'antidote peut être obtenu jusqu'à 48 heures post-ingestion. Dans ce cas l'antidote doit être administré plus longtemps.

- 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.

- La prise d'autres mesures pourra être envisagée en fonction de la gravité, de la nature et de l'évolution des symptômes cliniques de l'intoxication au paracétamol et devra suivre les protocoles standards de soins intensifs.

SURDOSAGE EN CODEINE

L'ingestion de doses très élevées de codéine peut provoquer initialement de l'excitation, de l'anxiété, de l'insomnie puis de la somnolence dans certains cas, une aréflexie évoluant vers la stupeur ou le coma, des céphalées, un myosis, des altérations de la pression artérielle, des arythmies, de la sécheresse buccale, des réactions d'hypersensibilité, une peau moite et froide, une bradycardie, une tachycardie, des convulsions, des troubles gastro-intestinaux, des nausées, des vomissements et une dépression respiratoire.

Une intoxication sévère peut entraîner de l'apnée, un collapsus circulatoire, un arrêt cardiaque et le décès.

Signes chez l'adulte

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

Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique)

Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.

Conduite d'urgence

- Arrêter le traitement.

- En général, le traitement doit être symptomatique : rétablir un échange respiratoire adéquat en s'assurant que les voies aériennes soient libres et en utilisant une ventilation mécanique.

- Administration par voie intraveineuse de chlorhydrate de naloxone, antagoniste des opioïdes, et antidote à la dépression respiratoire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES.

Code ATC : **N02BE51**

Association de deux principes actifs :

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

- Codéine phosphate hémihydraté : antalgique opioïde.

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 et la codéine 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.

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. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (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, l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée (voir rubrique 4.2).

- 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.

Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).

Biotransformation/Elimination

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 suivants : 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

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

Liées au paracétamol

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

A forte dose, des effets sur le rein, la fertilité et des malformations ont été observés chez l'animal ; à des doses hépatotoxiques, un potentiel cancérogène a été mis en évidence.

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

Liées à la codéine

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Excipients : Cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé (maïs), croscarmellose sodique, povidone, acide stéarique, silice colloïdale anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC-Aluminium). Boîte de 10, 16, 20, 30, 60 ou 100 comprimés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS
157 AVENUE CHARLES DE GAULLE
92200 NEUILLY-SUR-SEINE
FRANCE

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

- 34009 269 839 3 2: 10 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium)
- 34009 275 623 9 6: 16 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium)
- 34009 584 626 2 7: 20 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium)
- 34009 584 627 9 5: 30 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium)
- 34009 584 628 5 6: 60 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium)

- 34009 584 629 1 7:100 comprimés sous plaquettes (PVC-PVDC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}
Date de dernier renouvellement:{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.