ANSM - Mis à jour le : 31/07/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé 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 posologie usuelle dépend de l'âge et du poids du patient (voir tableau posologique ci-dessous) :

Poids (âge approximatif)	**Dose maximale** par administration	**Intervalle** d'administration	**Dose journalière maximale**
31 à 50 kg (environ 12 à 15 ans)	**1 comprimé** soit 500 mg paracétamol + 30 mg codéine	**6 heures minimum**	**4 comprimés par jour** soit 2 g paracétamol + 120 mg codéine

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

Adultes

Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 6 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, cette posologie peut être augmentée jusqu'à 8 comprimés **par jour (posologie maximale)**.

Population pédiatrique

Enfants âgés de moins de 12 ans

La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans à cause du risque de toxicité opioïde lié à la métabolisation variable et non prédictive de la codéine en morphine. (Voir rubriques 4.3 et 4.4).

Enfants âgés de 12 à 18 ans

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

La dose quotidienne recommandée est :

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

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

Chez les adolescents de plus de 50 kg : Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 1 comprimé par prise. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la dose peut être de 2 comprimés par prise, **sans dépasser 6 comprimés par jour (posologie maximale).**

Populations spéciales

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

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.

Il est recommandé de réduire la dose journalière maximale de paracétamol et d'augmenter l'intervalle minimum entre 2 prises selon le tableau ci-dessous.

Adultes :

Clairance de la créatinine	Intervalle d'administration	Dose journalière maximale de paracétamol
10-50 mL/min	6 heures minimum	3000 mg/j (3 g/jour)
10 mL/min	8 heures minimum	2000 mg/j (2 g/jour)

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).

Doses maximales recommandées

Attention : Prendre en compte l'ensemble des médicaments contenant du paracétamol et de la codéine p our éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription.

La dose totale quotidienne maximale de **codéine** ne doit pas excéder 240 mg.

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

- 80 mg/kg/jour chez l'enfant de **moins de 40 kg,**
- 3 g par jour chez l'enfant de **41 kg à 50 kg,**
- 4 g par jour chez l'adulte et l'enfant de **plus de 50 kg.**

Mode d'administration

Voie orale.

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

Objectifs et arrêt du traitement

Avant d'instaurer le traitement par DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé, 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 et 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, ne devra pas dépasser 3 jours 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 hépatique sévère.

Liées à la codéine :

- Hypersensibilité à la codéine.
- En association avec l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.5).
- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).
- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Pour éviter un risque de surdosage :

- 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).

Liées au paracétamol :

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

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre d'autres médicaments contenant du paracétamol. La prise de plusieurs doses en une administration peut gravement endommager le foie ; le cas échéant, le patient doit immédiatement appeler un médecin.

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

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 et 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.

Liées à la codéine :

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

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

Métabolisme CYP2D6 :

La codéine est métabolisée en morphine par l'enzyme hépatique CYP2D6, son métabolite actif. En cas de déficit ou d'absence de cette enzyme, l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu.

Il est estimé que jusqu'à 7% de la population caucasienne peut présenter ce déficit.

Cependant, si le patient est un métaboliseur rapide ou ultra-rapide, il a un risque augmenté, même à dose thérapeutique, de développer des effets indésirables dus à la toxicité des opioïdes. Ces patients transforment la codéine en morphine rapidement, en conséquence leur taux de morphine dans le sérum est plus élevé qu'attendu.

Les symptômes généraux de la toxicité des opioïdes incluent une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis, des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas graves, les patients peuvent présenter des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être dans de très rares cas fatals.

Les prévalences estimées des métaboliseurs ultra-rapides dans les différentes populations sont résumées ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africains/Ethiopiens	29%
Afro-Américains	3,4% à 6,5%
Asiatiques	1,2% à 2%
Caucasiens	3,6% à 6,5%
Grecs	6,0%
Hongrois	1,9%
Européens du nord	1% à 2%

Utilisation en post-opératoire chez les enfants

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraine des 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.

Effet sur le Système Nerveux Central

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

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

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

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

Comme pour d'autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur malgré une augmentation de la dose 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.

Effets respiratoires

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

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.

Effets gastro-intestinaux

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

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

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

Effets hépato-biliaires

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.

Effets dermatologiques

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

Effets hormonaux

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

Effets immunologiques

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

Effets musculo-squelettiques

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

Effets sur les voies urinaires

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

Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires

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

Tolérance 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 DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé. L’utilisation répétée de DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé 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 DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé 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 sœurs) 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 DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé 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.

Précautions d'emploi

Sujet âgé : diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins (voir rubrique 4.2).

Liées au paracétamol :

Le paracétamol doit être administré avec précaution dans les situations suivantes (voir rubrique 4.2) :

- Adulte de poids inférieur à 50 kg
- Insuffisance hépatique légère à modérée
- Alcoolisme chronique et sevrage récent
- Insuffisance rénale
- Syndrome de Gilbert
- Traitement concomitant avec des médicaments affectant la fonction hépatique (ex : médicaments potentiellement hépatotoxiques ou médicaments inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 tels que phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate, rifampicine)
- Déficit en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase (G6PD) (pouvant conduire à une anémie hémolytique)
- Déshydratation
- En cas de réserves basses ou déficit en glutathion hépatique (ex : malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, anorexie, cachexie)
- Personnes âgées

La consommation de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

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 de ce médicament. Dans de tels cas, l'utilisation d'analgésiques doit être interrompue sur avis médical.

Liées à la codéine :

- L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine.
- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.
- En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.
- Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
- Le sujet âgé peut subir un risque accru d'effets indésirables associés aux opioïdes tels la dépression respiratoire et la constipation. De plus, le sujet âgé a une probabilité plus élevée d'utilisation concomitante de médicaments et ceci peut augmenter le risque d'interactions médicamenteuses.

Liées à la présence des excipients à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

LIEES AU PARACETAMOL

+**Antivitamines K**

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

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

+**Flucloxacilline**

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

Interactions avec les examens paracliniques

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase- peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

LIEES A LA CODEINE

Association contre-indiquée

+**Oxybate de sodium**

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

Associations déconseillées

+**Alcool (boisson ou excipient)**

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

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

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

+**Bupropion, Cinacalcet, Duloxétine, Terbinafine**

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

+**Fluoxétine, Paroxétine, Quinidine**

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

+**Morphiniques agonistes-antagonistes**

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

+**Morphiniques antagonistes partiels**

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte

+**Analgésiques morphiniques vrais, Antitussifs morphine-like, Antitussifs morphiniques vrais, Autres analgésiques morphiniques agonistes, Méthadone**

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

+**Autres médicaments sédatifs**

Majoration de la dépression centrale.

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

+**Barbituriques, benzodiazépines et apparentés**

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

+**Gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline)**

Leur utilisation concomitante peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès (voir rubrique 4.4).

+**Médicaments atropiniques**

Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Lié au paracétamol :

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

En conséquence, si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, l'utilisation ponctuelle de DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé peut être envisagée au cours de la grossesse ; cependant, il devra être utilisé à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus réduite possible.

En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphino-mimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse).

Allaitement

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

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

La conduite à tenir au cours de l'allaitement est conditionnée par la présence de codéine.

A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-

rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entrainer 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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine.

4.8. Effets indésirables

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

- Très fréquent (≥ 1/10)
- Fréquent (≥ 1/100 à 1/10)
- Peu fréquent (≥ 1/1000 à 1/100)
- Rare (≥ 1/10 000 à 1/1000)
- Très rare (1/10 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

LIES AU PARACETAMOL

Système d'organes classe	**Rare (≥ 1/10 000 à 1/1 000)**	**Très rare (1/10 000)**	**Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombopénie, Leucopénie, Neutropénie	
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité [1]		Réaction anaphylactique (dont hypotension)[1], Choc anaphylactique[1], Angioedème (œdème de Quincke)[1]

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Bronchospasme (des cas de bronchospasme ont été identifiés avec le paracétamol, majoritairement chez des patients asthmatiques sensibles à l'aspirine ou à d'autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens).
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Acidose métabolique à trou anionique élevé [3]
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, Douleurs abdominales		
Affections hépatobiliaires			Augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème[1], Urticaire[1], Rash cutané[1], Purpura[2]	Réactions cutanées graves[1]	Erythème pigmenté fixe

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

2La survenue de cet effet impose l'arrêt immédiat de ce médicament. Le médicament pourra être réintroduit uniquement sur avis médical.

3 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.

LIES A LA CODEINE

Système d'organe classe	**Rare (≥ 1/10 000 à 1/1 000)**	**Très rare (1/10 000)**	**Fréquence indéterminée**
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash).

Affections psychiatriques	Etat confusionnel, Abus. L’utilisation prolongée entraîne un risque de dépendance médicamenteuse (voir rubrique 4.4), Dysphorie, Euphorie, Hallucination, Il existe un risque de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).
Affections du système nerveux	Etats vertigineux, Myoclonies Paresthésies, Sédation, Somnolence, Syncope, Tremblements.
Affections oculaires	Myosis.
Affections de l’oreille et du labyrinthe	Vertige.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bronchospasme, Dépression respiratoire (voir rubrique 4.3), Dyspnée.
Affections gastro-intestinales	Constipation, Nausées, Pancréatite, Vomissements.
Affections hépatobiliaires	Colique biliaire, Dysfonction du sphincter d'Oddi[1], Hépatite.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Rhabdomyolyse.
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale, Rétention urinaire.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, Œdème.

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé 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).

[1]Syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

SURDOSAGE EN PARACETAMOL :

Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique ou rénale, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique (voir rubrique 4.2), jeûne, amaigrissement récent, cholémie familiale (syndrome de Gilbert), ainsi que les patients recevant des médicaments inducteurs enzymatiques. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

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

Un surdosage 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 à tenir

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.

- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol, dès que possible à partir de la 4ème heure après l'ingestion.

- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.

- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.

- Traitement symptomatique.

- Des tests hépatiques doivent être effectués au début du traitement et répétés toutes les 24 heures. Dans la plupart des cas, les transaminases hépatiques reviennent à la normale en 1 à 2 semaines avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Cependant, dans les cas très graves, une transplantation hépatique peut être nécessaire.

SURDOSAGE EN CODEINE :

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 :

- Assistance respiratoire.

- Administration de naloxone.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Opioïdes en association avec des analgésiques non opioïdes

Code ATC : N02AJ06.

N : Système nerveux central.

Mécanisme d'action

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

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

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet grâce à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. La codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres antalgiques comme le paracétamol a montré son efficacité dans le traitement des douleurs nociceptives.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le paracétamol et la codéine ont une absorption et une cinétique superposables qui ne sont pas modifiées lorsqu'ils sont associés.

PARACETAMOL

Absorption

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la 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 (voir rubrique 4.2) : l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Insuffisance hépatique : le métabolisme du paracétamol est altéré chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique, comme le montrent l'augmentation des concentrations plasmatiques de paracétamol et une demi-vie d'élimination plus longue (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée (voir rubrique 4.2).

CODEINE

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Lié au paracétamol :

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

Lié 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

Povidone, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, agent filmogène blanc (hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), propylène glycol (E1520)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Sans objet.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). Boîte de 16, 40 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

UPSA SAS
3, RUE JOSEPH MONIER
92500 RUEIL-MALMAISON

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

- 332 758-1 ou 34009 332 758 1 5 : 16 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 581 219-7 ou 34009 581 219 7 5 : 40 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 557 156-9 ou 34009 557 156 9 6 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/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.