ANSM - Mis à jour le : 05/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRONTALGINE, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol* ..... 400 mg
Caféine anhydre ..... 50 mg
Phosphate de codéine hémihydraté ..... 20 mg

Pour un comprimé.

*Sous forme de paracétamol granulé avec de la povidone (titre en paracétamol de 94,5 à 97,5 %).

La quantité mise en œuvre est ajustée en fonction du titre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PRONTALGINE est indiqué chez les patients âgés de plus de 18 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

Cette présentation est réservée à l'adulte à partir de 18 ans.

Posologie

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur ; la plus faible dose efficace doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible. Cette dose peut être prise jusqu'à 4 fois par jour en respectant un intervalle de 6 heures entre chaque prise.

La durée du traitement ne devra pas dépasser 3 jours et, si la douleur n'est pas soulagée, il est recommandé aux patients/soignants de prendre l'avis d'un médecin.

Adultes

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 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 ne doit pas dépasser 4 g par jour ; la dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas dépasser 240 mg.

Population pédiatrique

Enfants âgés de moins de 12 ans

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

Enfants âgés de moins de 18 ans

PRONTALGINE n’est pas indiquée chez les enfants de moins de 18 ans.

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.

Autres

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

- adultes de moins de 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique,
- déshydratation.

Doses maximales recommandées

Attention : prendre en compte l’ensemble des médicaments pour éviter un surdosage, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription (voir rubrique 4.4).

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

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

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

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur :

- chez l’adulte, 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.

Objectifs et arrêt du traitement

Avant d’initier un traitement par PRONTALGINE, une stratégie thérapeutique, incluant la durée et les objectifs du traitement, ainsi qu’un plan pour la fin du traitement, doit être définie en accord avec le patient, conformément aux recommandations de prise en charge de la douleur. Pendant le traitement, le médecin et le patient doivent rester en contact régulier afin d’évaluer la nécessité de le poursuivre, d’envisager son arrêt et d’ajuster la posologie du traitement si besoin. Lorsqu’un patient n’a plus besoin d’un traitement par codéine, il peut être conseillé de diminuer progressivement la dose afin de prévenir l’apparition de symptômes de sevrage. En l’absence d’un contrôle adéquat de la douleur, le risque d’hyperalgésie, de tolérance et d’aggravation de la maladie sous-jacente doit être pris en compte (voir section 4.4).

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 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).

Liées à la caféine

- Hypersensibilité à la caféine

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciale

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).

Tolérance et troubles liés à l'usage d'opioïdes (abus et dépendance)

La tolérance, la dépendance physique et psychologique, ainsi que le trouble lié à l'usage d'opioïdes (TUO) peuvent se développer suite à l'administration répétée d'opioïdes tels que PRONTALGINE. L'usage répété de PRONTALGINE peut entraîner un TUO. Une dose plus élevée et une durée de traitement plus longue augmentent le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel de PRONTALGINE peut entraîner un surdosage et/ou le décès. Le risque de développer un trouble lié à l'usage d'opioïdes est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à l'usage de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (par exemple, dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant d'initier un traitement par PRONTALGINE et pendant celui-ci, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt 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 signes de trouble lié à l'usage d'opioïdes. Si ces signes apparaissent, il convient de conseiller aux patients de contacter son médecin.

Les patients devront être surveillés afin de détecter tout signe de comportement de recherche de médicament (par exemple, des demandes de renouvellement d'ordonnance trop précoces). Cette surveillance inclut l'examen des traitements concomitants par opioïdes et psychoactifs (comme les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de trouble lié à l'usage d'opioïdes, une consultation avec un spécialiste en addictologie devrait être envisagée.

Comme pour les autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur malgré une augmentation de la dose de codéine, il convient d'envisager la possibilité d'une hyperalgésie induite par les opioïdes. Une réduction de la posologie ou une réévaluation du traitement peut alors s'avérer nécessaire.

Troubles respiratoires lié au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires du sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. Le risque d'ACS augmente proportionnellement à la dose d'opioïdes. Chez les patients présentant une ACS, il convient d'envisager une réduction de la posologie totale d'opioïdes.

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chez l'enfant, l'administration de codéine nécessite impérativement une prescription médicale.

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.

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

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 est à utiliser avec précaution en cas de :

- poids 50 kg,
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ? 30 ml/min (voir rubriques 4.2 et 5.2)),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique),
- déshydratation (voir rubrique 4.2).

En cas de découverte d'une 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 ou d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, l'alcoolisme chronique) qui ont été traités par du paracétamol à une dose thérapeutique pendant une période prolongée ou par 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 :

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.

Troubles hépatobiliaires

La codéine peut provoquer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter d'Oddi, augmentant le risque de symptômes des voies biliaires et de pancréatite. Par conséquent, PRONTALGINE doit être administré avec prudence chez les patients atteints de pancréatite et de maladies des voies biliaires.

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.

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

LIÉS AU PARACÉTAMOL

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Antivitamines K**

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

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

+ 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.

LIÉES À LA CODÉINE

Associations déconseillées

+ **Alcool**

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

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.

+ **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.

+ **Morphiniques antagonistes partiels**

Risque de diminution de l'effet antalgique.

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.

+ **Autres dépresseurs du SNC : antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, clonidine et apparentés, hypnotiques, neuroleptiques, anxiolytiques.**

Majoration de la dépression centrale.

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

+ **Gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline)**

L’utilisation concomitante de PRONTALGINE avec gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou la mort. (voir section 4.4).

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. Son utilisation chronique doit être évitée.

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

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 utéro 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 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. 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)

LIES AU PARACETAMOL

Affections du système immunitaire

- Rares : réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Très rares : réactions cutanées sévères.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Fréquence indéterminée : Acidose métabolique à trou anionique élevé.

Des cas d’acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque et prenant du paracétamol (voir rubrique 4.4). Une acidose pyroglutamique peut survenir chez ces patients en raison des faibles taux de glutathion.

LIES A LA CODEINE

Affections gastro-intestinales

- Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements.

- Fréquence indéterminée : pancréatite, y compris la pancréatite aiguë, chez les patients ayant des antécédents de cholécystectomie.

Affections hépatobiliaires

- Fréquence indéterminée : dysfonctionnement du sphincter d'Oddi.

Affections du système nerveux

- Fréquence indéterminée : somnolence, états vertigineux.

Affections du système immunitaire

- Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique 4.3).

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).

Affections psychiatriques

- Fréquence indéterminée : abus, pharmacodépendance.

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 PRONTALGINE peut entraîner une dépendance aux médicaments (pharmacodépendance), même aux doses thérapeutiques. Le risque de dépendance aux médicaments peut varier selon les facteurs de risque individuels du patient, la posologie et la durée du traitement par opioïdes (voir rubrique 4.4).

LIES A LA CAFEINE

Possibilité d'excitation, d'insomnie, de palpitations.

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. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

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 de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, 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 à la mort.

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

Conduite d'urgence

- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- 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 I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

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 :

- Arrêter le traitement.

- Assistance respiratoire.

- Administration de naloxone.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Association de trois principes actifs :

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

- codéine phosphate hémihydraté : antalgique opioïde central,

- caféine : stimulant 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.

Codéine

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, la codéine et ses sels, et la caféine 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 : 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.

CODEINE

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.

CAFEINE

Elle est rapidement et complétement absorbée ; ses concentrations plasmatiques maximales, sont en général atteinte en moins d’une heure après injection. Elle est principalement métabolisée par le foie, son élimination s’effectue en grande partie par voie urinaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Lié 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.

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

Crospovidone, carboxyméthylamidon sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, povidone, cellulose microcristalline.

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

6, 10, 12 ou 18 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

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

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

ZENTIVA FRANCE

35 RUE DU VAL DE MARNE

75013 - PARIS

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

- 34009 379 188 7 9 : 6 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 324 013 0 7 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

- 34009 324 014 7 5 : 12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 361 714 9 7 : 18 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.
Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.
Prescription limitée à 12 semaines.