RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Paracetamol/Codeine Teva 500mg/30mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de phosphate de codéine hémihydraté et 500 mg de paracétamol.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient moins de 23 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Paracetamol/Codeine Teva comprimés pelliculés se présente sous la forme de comprimés biconvexes, blancs, ovales, de 8,5 x 17 mm, portant la marque « 5 3 » et une barre de cassure sur une face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Soulagement de la douleur modérée à sévère chez les adultes et les enfants âgés de plus de 12 ans.

La codéine est indiquée chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement de la douleur aiguë d'intensité modérée ne pouvant pas être soulagée par d'autres analgésiques tels que le paracétamol ou l'ibuprofène (utilisés seuls).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La durée du traitement doit se limiter à 3 jours et en l'absence d'un soulagement efficace de la douleur, il faut conseiller aux patients/aux dispensateurs de soins de consulter un médecin.

Adultes âgés de plus de 18 ans : Un ou deux comprimés, en respectant un intervalle d'au moins 4 heures entre les prises et un maximum de 8 comprimés sur une période de 24 heures.
Dose quotidienne maximale :

- La dose quotidienne maximale de paracétamol ne doit pas dépasser 4 000 mg.
- La dose maximale par prise est de 1 000 mg (2 comprimés).

Patients âgés : Comme les adultes, mais une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire. Voir mises en garde.

Insuffisance rénale
La dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale :

Filtration glomérulaire	Dose
10 à 50 ml/min	Un comprimé de Paracetamol/Codeine Teva 500mg/30 mg toutes les 6 heures
< 10 ml/min	Un comprimé de Paracetamol/Codeine Teva 500mg/30 mg toutes les 8 heures

Insuffisance hépatique
Le paracétamol doit s'utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique.

Alcoolisme chronique
La consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité du paracétamol. Chez ces patients, l'intervalle entre deux prises doit être d'au moins 8 heures. La dose de 2 g de paracétamol par jour ne doit pas être dépassée.

Population pédiatrique :
Adolescents âgés d'au moins 16 ans et pesant plus de 50 kg :
Un ou deux comprimés, en respectant un intervalle de 6 heures entre les prises et un maximum de 8 comprimés sur une période de 24 heures.
Enfants âgés de 12 à 15 ans : Un comprimé, en respectant un intervalle de 6 heures entre les prises et un maximum de 4 comprimés sur une période de 24 heures.
Enfants âgés de moins de 12 ans : La codéine ne doit pas être utilisée chez les enfants âgés de moins de 12 ans, en raison du risque de toxicité des opioïdes lié au métabolisme variable et imprévisible de la codéine en morphine (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

Paracetamol/Codeine Teva comprimés pelliculés est destiné à une administration par voie orale.

Objectifs et arrêt du traitement
Avant d'instaurer le traitement par Paracetamol/Codeine Teva, 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 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

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Chez tous les patients pédiatriques (âgés de 0 à 18 ans) subissant une amygdalectomie et/ou une adénectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, en raison du risque accru d'effets indésirables graves pouvant menacer le pronostic vital (voir rubrique 4.4).
- Chez les femmes pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides.

Affections constituant des contre-indications de la morphine et des opioïdes, p. ex. :
- Asthme aigu
- Dépression respiratoire
- Alcoolisme aigu
- Insuffisance hépatique
- Lésions de la tête
- Augmentation de la pression intracrânienne
- Après une chirurgie des voies biliaires
- Traitement concomitant ou durant les 14 jours précédents par un inhibiteur de la monoamine oxydase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque lié à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés :
L'utilisation concomitante de Paracetamol/Codeine Teva et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments associés peut induire une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de ces médicaments sédatifs doit se limiter aux patients ne pouvant pas bénéficier d'autres options thérapeutiques. Si l'on devait décider de prescrire simultanément Paracetamol/Codeine Teva avec des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible possible doit être utilisée pendant la durée de traitement la plus courte possible.
Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter les éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Pour cette raison, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs dispensateurs de soins au sujet de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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.

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.

Des cas d'acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE) due à une acidose pyroglutamique ont été rapportés chez les patients atteints d'une maladie grave telle qu'une insuffisance rénale sévère et un sepsis, ou chez les patients souffrant de malnutrition ou d'autres sources de déficit en glutathion (par exemple, l'alcoolisme chronique) qui ont été traités par du paracétamol à une dose thérapeutique pendant une période prolongée ou par une association de paracétamol et de flucloxacilline. En cas de suspicion d'AMTAE due à une acidose pyroglutamique, il est recommandé d'arrêter immédiatement le paracétamol et d'effectuer une surveillance étroite. La mesure de la 5-oxoproline urinaire peut être utile pour identifier l'acidose pyroglutamique comme cause sous-jacente de l'AMTAE chez les patients présentant de multiples facteurs de risque.
L'administration de doses supérieures à la dose recommandée comporte un risque d'atteinte hépatique sévère. Dans ce cas, l'antidote doit être administré au plus vite (voir rubrique 4.9).

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 Paracetamol/Codeine Teva. L'utilisation répétée de Paracetamol/Codeine Teva 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 Paracetamol/Codeine Teva 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 Paracetamol/Codeine Teva 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.

En cas d'administration d'analgésiques à long terme (> 3 mois) selon une fréquence d'au moins tous les deux jours, des céphalées peuvent apparaitre ou s'aggraver. Les céphalées induites par un abus d'analgésiques (CAM, céphalées par abus médicamenteux) ne doivent pas être traitées par une augmentation de la dose. Dans ces situations, l'utilisation d'analgésiques doit être arrêtée en concertation avec le médecin.

L'arrêt brutal du traitement après l'utilisation prolongée et incorrecte de doses élevées d'analgésiques peut provoquer des céphalées, une fatigue, des douleurs musculaires, une nervosité et des symptômes autonomes. Ces symptômes de sevrage disparaissent en quelques jours. Jusqu'à ce moment, la prise supplémentaire d'analgésiques doit être évitée et leur administration ne doit pas être réinstaurée sans un avis médical.

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.

L'association paracétamol/codéine doit s'utiliser avec prudence chez les patients présentant les affections suivantes :
- dépendance aux opioïdes
- hypothyroïdie
- hypertrophie de la prostate
- insuffisance corticosurrénale
- insuffisance hépatique sévère anémie hémolytique

L'association paracétamol/codéine doit s'utiliser avec une extrême prudence et à doses réduites chez les patients présentant les affections suivantes :
- altération sévère de la fonction rénale
- altération de la fonction hépatique ou alcoolisme
- malnutrition ou déshydratation

Métabolisme par le CYP2D6

La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par l'enzyme hépatique CYP2D6. En cas de déficit ou d'absence complète de cette enzyme, l'effet analgésique adéquat ne sera pas obtenu. On estime que jusqu'à 7 % de la population caucasienne peut présenter ce déficit. Néanmoins, un patient métaboliseur rapide ou ultra-rapide pour cette enzyme présentera un risque accru d'effets indésirables liés à une toxicité des opioïdes, même aux doses habituellement prescrites. Ces patients convertissent rapidement la codéine en morphine et présentent ainsi des taux sériques de morphine plus élevés que la normale.

Les symptômes généraux de toxicité des opioïdes sont notamment une confusion, une somnolence, une respiration superficielle, un myosis (rétrécissement des pupilles), des nausées, des vomissements, une constipation et un manque d'appétit. Dans les cas sévères, des symptômes de dépression circulatoire et respiratoire peuvent survenir et peuvent être menaçants pour le pronostic vital et très rarement fatals.
Des estimations de la prévalence des métaboliseurs ultra-rapides au sein de différentes populations sont fournies ci-dessous :

Population	Prévalence %
Africaine/éthiopienne	29 %
Afro-américaine	3,4 à 6,5 %
Asiatique	1,2 à 2 %
Caucasienne	3,6 à 6,5 %
Grecque	6,0 %
Hongroise	1,9 %
Nord-européenne	1 à 2 %

Utilisation postopératoire chez les enfants

Des cas publiés dans la littérature indiquent que la codéine administrée en postopératoire chez des enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie réalisée dans le cadre d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, a induit des effets indésirables rares mais pouvant menacer le pronostic vital et même entrainer le décès (voir également rubrique 4.3). Tous les enfants avaient reçu des doses de codéine comprises dans l'intervalle des doses recommandées ; cependant, des éléments ont indiqué que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

Enfants présentant une altération de la fonction respiratoire

L'utilisation de codéine n'est pas recommandée chez les enfants susceptibles de présenter une altération de la fonction respiratoire en raison d'affections neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires

sévères, d'infections pulmonaires ou des voies respiratoires supérieures, de traumatismes multiples ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de toxicité de la morphine.

La prudence est de rigueur lorsqu'on administre le médicament aux patients dont l'état peut être aggravé par les opioïdes, en particulier les patients âgés, qui peuvent être sensibles à ses effets centraux et gastro-intestinaux, les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments induisant une dépression du SNC, les patients ayant une hypertrophie de la prostate et les patients ayant des affections intestinales inflammatoires ou obstructives. La prudence est également de rigueur si l'on envisage un traitement prolongé.

Il faut conseiller aux patients de ne pas dépasser la dose recommandée et de ne pas prendre simultanément d'autres médicaments contenant du paracétamol.

En cas d'utilisation prolongée, le rapport bénéfice/risque doit être régulièrement évalué par le prescripteur.

Sodium
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

Les benzodiazépines et autres médicaments hypnotiques sédatifs :
La prise concomitante d'opioïdes comme des benzodiazépines et autres médicaments hypnotiques sédatifs, 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).

L'utilisation concomitante de Paracetamol/Codeine Teva avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès (voir rubrique 4.4).

Les associations suivantes doivent être évitées avec Paracetamol/Codeine Teva : quinidine.
Les associations suivantes avec Paracetamol/Codeine Teva peuvent nécessiter un ajustement de la dose : neuroleptiques, antidépresseurs, warfarine, médicaments inducteurs enzymatiques tels que certains antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), rifampicine et millepertuis (Hypericum perforatum), probénécide, métoclopramide, cholestyramine et chloramphénicol.

La consommation simultanée d'alcool doit être évitée.

Codéine
Interactions pharmacocinétiques :
La codéine est probablement active par sa O-déméthylation en morphine par l'enzyme CYP2D6. Cette bioactivation est inhibée par certains médicaments, p. ex. la quinidine, la terbinafine, certains antidépresseurs et neuroleptiques, etc. Ces médicaments contrecarrent donc l'effet de la codéine. Cette interaction a été documentée au cours d'études réalisées chez des sujets sains et/ou au cours d'études pilotes réalisées chez des patients.
Des études directes ont été réalisées avec la quinidine, un inhibiteur très puissant du CYP2D6, et cette association doit donc être évitée.

Les neuroleptiques et les antidépresseurs ont également un effet inhibiteur sur le CYP2D6, ce qui signifie que ces associations peuvent nécessiter un ajustement de la dose.
Les médicaments inducteurs enzymatiques (tels que la rifampicine, les barbituriques, plusieurs antiépileptiques, le millepertuis (Hypericum perforatum), etc.) peuvent induire une réduction des concentrations plasmatiques de morphine (voir également les interactions avec le paracétamol décrites ci-dessous).

Paracétamol
Interactions pharmacodynamiques :
L'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres dérivés coumariniques peut augmenter en cas d'utilisation régulière de paracétamol, ce qui implique un risque hémorragique accru. Cet effet peut déjà survenir après l'administration de doses quotidiennes 2 000 mg pendant 3 jours. Une utilisation occasionnelle n'a aucun effet significatif sur le risque hémorragique. Les valeurs d'INR doivent faire l'objet d'une surveillance plus fréquente pendant toute la durée du traitement par cette association et après son arrêt.

Interactions pharmacocinétiques :
L'utilisation de substances induisant les enzymes hépatiques (telles que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, la rifampicine et le millepertuis (Hypericum perforatum)) peut augmenter l'hépatotoxicité du paracétamol en raison d'une formation plus importante et plus rapide de métabolites toxiques. La prudence est donc de rigueur en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs enzymatiques.

Le probénécide diminue presque de moitié la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison à l'acide glucuronique. Cela signifie probablement que la dose de paracétamol peut être réduite de moitié en cas d'administration concomitante de probénécide.
La prise concomitante de médicaments accélérant la vidange gastrique, tels que le métoclopramide ou la dompéridone, accélère l'absorption et l'apparition de l'effet du paracétamol.

L'absorption du paracétamol est réduite par la cholestyramine. La cholestyramine ne doit pas être administrée dans l'heure suivant la prise de paracétamol si l'on souhaite obtenir un effet analgésique maximal.

Le paracétamol peut modifier la pharmacocinétique du chloramphénicol. Il est donc recommandé de contrôler les taux plasmatiques de chloramphénicol en cas de traitement concomitant par du chloramphénicol injectable.

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, car la prise simultanée a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Codéine
Paracetamol/Codeine Teva doit s'utiliser avec prudence pendant la grossesse car les métabolites de la codéine traversent la barrière placentaire.
Une dépression respiratoire a été signalée chez des nouveau-nés après l'utilisation de codéine pendant l'accouchement.

Des symptômes de sevrage ont été signalés chez des bébés issus d'une mère ayant utilisé régulièrement l'association paracétamol/codéine pendant la grossesse.

Paracétamol
Un grand nombre de grossesses n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants. Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse, mais il doit être utilisé à la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible et à la fréquence la plus faible possible.

Allaitement

Codéine
Paracetamol/Codeine Teva est contre-indiqué pendant l'allaitement en raison du composant codéine (voir rubrique 4.3).
Aux doses thérapeutiques normales, de très faibles quantités de codéine et de son métabolite actif peuvent se retrouver dans le lait maternel et il est peu probable que cela nuise à l'enfant allaité. Néanmoins, si la patiente est de type métaboliseur ultra-rapide pour le CYP2D6, des taux plus élevés du métabolite actif morphine peuvent se retrouver dans le lait maternel, ce qui peut, dans de très rares cas, provoquer des symptômes de toxicité des opioïdes chez le nourrisson, pouvant être fatals.

Paracétamol
Le paracétamol est excrété dans le lait maternel mais pas en quantités cliniquement significatives.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il faut conseiller aux patients de ne conduire aucun véhicule et de n'utiliser aucune machine s'ils présentent des étourdissements ou une sédation.

4.8 Effets indésirables

La codéine peut induire des effets opioïdes typiques, notamment : constipation, nausées, vomissements, vertiges, étourdissements, confusion, somnolence et rétention urinaire. La fréquence et la sévérité des effets indésirables dépendent de la posologie, de la durée du traitement et de la sensibilité individuelle du patient. Une tolérance et une dépendance peuvent survenir, en particulier en cas d'administration prolongée d'une dose élevée de codéine.

• On sait que l'utilisation régulière et prolongée de codéine provoque une addiction et une tolérance. Des symptômes d'agitation et d'irritabilité peuvent survenir lorsqu'on arrête le traitement.

• L'utilisation prolongée d'un antidouleur pour soulager les céphalées peut induire leur aggravation.

La fréquence des effets indésirables est définie de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique Rare Très rare	 Thrombocytopénie, anémie hémolytique, agranulocytose, leucopénie. Pancytopénie.
Affections du système immunitaire Rare	Réactions allergiques.
Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquence indéterminée	Acidose métabolique à trou anionique élevé
Affections psychiatriques Rare	Troubles du sommeil.
Affections du système nerveux Fréquent Peu fréquent	Somnolence, céphalées. Étourdissements.
Affections oculaires Peu fréquent	Troubles de la vision.
Affections vasculaires Fréquent	Accès de transpiration.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare	 Essoufflement.
Affections gastro-intestinales Fréquent Peu fréquent	 Nausées, constipation, vomissements. Sécheresse buccale.
Affections hépatobiliaires Rare Très rare Fréquence indéterminée	 Hépatotoxicité, atteinte hépatique pouvant mener à une insuffisance hépatique. Pancréatite aiguë. Dysfonction du sphincter d'Oddi.
Affections de la peau et du tissu sous-	

cutané Rare	Éruption cutanée, urticaire, érythème.
Affections du rein et des voies urinaires Très rare	Atteinte rénale (pouvant survenir en cas de thérapie à long terme).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent	Fatigue.

Description des effets indésirables sélectionnés

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

De très rares cas de réactions cutanées graves ont été signalés.

Pharmacodépendance
L'utilisation répétée de Paracetamol/Codeine Teva 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Codéine
Les effets d'un surdosage de codéine seront renforcés par l'ingestion simultanée d'alcool et de médicaments psychotropes.

Symptômes
Une dépression du système nerveux central, incluant une dépression respiratoire, peut survenir mais il est peu probable qu'elle soit sévère sauf si d'autres agents sédatifs, notamment de l'alcool, ont été simultanément ingérés, ou si le surdosage est très important. Les pupilles peuvent se réduire à de simples points ; des nausées et des vomissements sont fréquents. Une hypotension et une tachycardie sont possibles mais peu probables.

Prise en charge
La prise en charge du surdosage doit inclure un traitement symptomatique général et la prise de mesures de soutien, notamment une perméabilité des voies respiratoires et une surveillance des signes vitaux jusqu'à ce qu'ils soient stables. Envisager l'administration de charbon activé si l'on peut agir dans l'heure suivant le surdosage chez un adulte ayant ingéré plus de 350 mg ou chez un enfant ayant ingéré plus de 5 mg/kg.

Administrer de la naloxone en cas de coma ou de dépression respiratoire. La naloxone est un antagoniste compétitif et sa demi-vie est courte, il peut donc s'avérer nécessaire d'administrer des doses importantes et répétées chez un patient sévèrement intoxiqué. Garder le patient sous surveillance pendant au moins les 4 heures suivant l'ingestion, ou pendant 8 heures si une préparation à libération prolongée a été ingérée.

Paracétamol
Vu le risque d'atteinte hépatique irréversible, un avis médical doit être immédiatement sollicité en cas de surdosage.

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage de paracétamol au cours des 24 premières heures sont une pâleur, des nausées, des vomissements, une anorexie et une douleur abdominale. Une atteinte hépatique peut survenir dans les 12 à 48 heures suivant l'ingestion et peut se manifester par une augmentation du temps de prothrombine, qui est un indicateur fiable d'altération de la fonction hépatique. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique peuvent survenir. En cas d'intoxication sévère, l'insuffisance hépatique peut mener à une encéphalopathie, à une hémorragie, à une hypoglycémie, à un œdème cérébral, au coma et au décès. Une insuffisance rénale aiguë associée à une nécrose tubulaire aiguë, fortement évoquée par une douleur au niveau des reins, une hématurie et une protéinurie, peut survenir même en l'absence d'une atteinte hépatique sévère.
Des arythmies cardiaques et une pancréatite ont été signalées.
L'atteinte hépatique est probable chez les adultes ayant pris au moins 10 g de paracétamol. L'ingestion aiguë ou chronique d'une dose de paracétamol supérieure à la dose recommandée peut induire une atteinte hépatique, en particulier si le patient présente des facteurs de risque.

Facteurs de risque
a) traitement à long terme par carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone, rifampicine, millepertuis ou autres médicaments inducteurs des enzymes hépatiques.
Ou
b) consommation régulière de quantités excessives d'éthanol.
Ou
c) patient susceptible de présenter un déficit en glutathion, p. ex. en cas de troubles alimentaires, de mucoviscidose, d'infection par le VIH, de malnutrition, de cachexie.

On considère que des quantités excessives de métabolite toxique (généralement détoxifié de manière adéquate par le glutathion lorsque des doses normales de paracétamol sont ingérées) se lient de manière irréversible au tissu hépatique.

Prise en charge

Un traitement immédiat est essentiel dans la prise en charge d'un surdosage de paracétamol. Malgré l'absence de symptômes précoces significatifs, les patients doivent faire l'objet d'une hospitalisation urgente

en vue de recevoir des soins immédiats. Les symptômes peuvent se limiter à des nausées ou des vomissements et ne reflètent pas toujours la gravité du surdosage ou le risque d'atteinte organique.

Un traitement par charbon activé doit être envisagé si le surdosage a eu lieu dans l'heure précédente. Les concentrations plasmatiques de paracétamol doivent être mesurées au moins 4 heures après l'ingestion (une mesure plus précoce des concentrations n'est pas fiable).

Tout patient ayant ingéré une dose approximative d'au moins 7,5 g de paracétamol au cours des 4 heures précédentes doit faire l'objet d'un lavage gastrique. Les concentrations plasmatiques de paracétamol doivent être mesurées au moins 4 heures après l'ingestion (une mesure plus précoce des concentrations n'est pas fiable).

Un traitement par N-acétylcystéine peut s'avérer utile pendant les 24 heures suivant l'ingestion de paracétamol mais l'effet protecteur maximal n'est obtenu que dans les 8 heures suivant l'ingestion.

Si nécessaire, administrer au patient de la N-acétylcystéine par voie intraveineuse, selon le schéma posologique établi. En l'absence de vomissements, la méthionine administrée par voie orale peut être une alternative adéquate dans les régions éloignées, lorsque la prise en charge a lieu en dehors du milieu hospitalier. Les mesures générales de soutien doivent être disponibles.

La prise en charge des patients présentant une dysfonction hépatique grave au-delà des 24 heures suivant l'ingestion doit s'effectuer en concertation avec le Centre Antipoison ou une unité spécialisée en hépatologie.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, Opiacés en association avec analgésiques non-opioïdes.
Code ATC : N02AJ06.

Le paracétamol a des effets analgésiques et antipyrétiques mais il n'exerce aucun effet anti-inflammatoire. Le mécanisme de l'action analgésique n'est pas totalement élucidé. La principale action du paracétamol est l'inhibition de la cyclo-oxygénase, une enzyme jouant un rôle important dans la synthèse des prostaglandines. La cyclo-oxygénase du système nerveux central est plus sensible au paracétamol que la cyclo-oxygénase périphérique, ce qui explique l'efficacité antipyrétique et analgésique du paracétamol. Le paracétamol exerce probablement son effet antipyrétique par action centrale sur le centre thermorégulateur de l'hypothalamus.

La codéine est un analgésique faible à action centrale. La codéine exerce son effet par l'intermédiaire des récepteurs opioïdes μ, même si la codéine présente une faible affinité pour ces récepteurs, et son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. On a constaté que la codéine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres analgésiques tels que le paracétamol, est efficace pour soulager la douleur nociceptive aiguë.

Le phosphate de codéine est utilisé pour le traitement de la toux et des effets dépresseurs sur le SNC.
La codéine peut renforcer l'effet d'autres analgésiques.
La codéine est moins puissante que la morphine et ne convient pas pour le traitement de la douleur sévère, même en cas d'administration des doses maximales pouvant être tolérées. Elle n'induit aucune dépression

respiratoire significative mais elle a des effets antitussifs. La codéine se distingue de la morphine par le fait qu'elle n'est pas fréquemment associée à une dépendance grave en cas d'utilisation médicale normale, et par le fait que l'administration de doses élevées induit une excitation plutôt qu'une dépression du SNC. La codéine présente une faible affinité pour les récepteurs opioïdes. L'effet analgésique de la codéine peut être secondaire à sa biotransformation en morphine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Paracétamol

Absorption

Après une administration orale, le paracétamol est rapidement et presque totalement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 30 minutes à 2 heures.

Distribution

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. Le volume de distribution du paracétamol est d'environ 1 l/kg de poids corporel. Aux doses thérapeutiques, la liaison aux protéines plasmatiques est négligeable.

Biotransformation

Chez les adultes, le paracétamol est métabolisé dans le foie par l'intermédiaire de deux principales voies métaboliques : la conjugaison à l'acide glucuronique (~ 60 %) et à l'acide sulfurique (~ 35 %). Cette dernière voie est rapidement saturée aux doses supérieures à la dose thérapeutique. Une voie mineure est la voie catalysée par le cytochrome P450, qui induit la formation d'un réactif intermédiaire (N-acétyl-p-benzoquinonéimine) qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion et éliminé par voie urinaire après conjugaison à la cystéine (~ 3 %) et à l'acide mercaptopurique. Chez les nouveau-nés et les enfants âgés de moins de 12 ans, la sulfoconjugaison est la principale voie d'élimination et la glucuronoconjugaison est plus faible que chez les adultes. Chez les enfants, l'élimination totale est comparable à celle des adultes, en raison d'une capacité plus élevée de sulfoconjugaison.

Elimination

L'élimination du paracétamol s'effectue principalement par voie urinaire. Nonante (90 %) de la dose ingérée s'élimine par voie rénale dans les 24 heures, principalement sous la forme de glucuroconjugués (60 à 80 %) et de sulfoconjugués (20 à 30 %). Moins de 5 % de la dose s'élimine sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, après un surdosage et chez les nouveau-nés, la demi-vie d'élimination du paracétamol est prolongée. L'effet maximal est équivalent aux concentrations plasmatiques. 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.

La capacité de conjugaison ne se modifie pas chez les patients âgés.

Phosphate de codéine

Absorption

Le phosphate de codéine est rapidement et presque totalement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après environ 2 heures.

Distribution

Après l'administration d'une dose unique de 30 mg de phosphate de codéine, les concentrations plasmatiques sont d'environ 0,25 µmol/l.

Biotransformation
Le phosphate de codéine est métabolisé dans le foie. Environ 10 % de la dose administrée est convertie en morphine, ce qui explique probablement l'effet de la codéine.

Elimination
La demi-vie d'élimination est de 3,5 heures. Le phosphate de codéine est principalement excrété par voie rénale, sous la forme de métabolites inactifs. Deux tiers de ces métabolites sont excrétés en 6 heures. L'effet se maintient pendant 4 à 6 heures.

Linéarité/non-linéarité
Le phosphate de codéine présente une cinétique log-linaire pendant sa phase d'élimination.
Seulement moins de 10 % de la population est incapable de convertir la codéine en morphine, ce qui explique pourquoi certaines personnes ne retireront aucun bénéfice du composant codéine présent dans les comprimés.

Les patients âgés peuvent métaboliser la codéine plus lentement que les sujets plus jeunes. Il peut s'avérer nécessaire d'envisager un ajustement de la dose.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Povidone K29/K32
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Talc
Croscarmellose sodique
Copovidone (25.2-30.8)
Cellulose microcristalline

Pelliculage du comprimé :
Hypromellose (E464)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes blanches en PVC/Aluminium
ou plaquettes blanches en PVC/Aluminium/PET/papier munies d'un système de sécurité enfant
ou pilulier blanc en PEHD muni d'un capuchon à visser blanc en PP équipé d'un système de sécurité enfant.

Présentations :
Plaquettes : 8, 10, 16, 20, 24, 30, 40, 50, 90 et 100 comprimés pelliculés.

Piluliers : 50, 100 et 200 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

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

Paracetamol/Codeine Teva 500mg/30mg : BE537680 (plaquette en PVC/Aluminium)
Paracetamol/Codeine Teva 500mg/30mg : BE537697 (plaquette blanche en PVC/Aluminium/PET/papier munie d'un système de sécurité enfant)
Paracetamol/Codeine Teva 500mg/30mg: BE537715 (pilulier blanc en PEHD muni d'un capuchon à visser blanc en PP équipé d'un système de sécurité enfant)

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

Date de première autorisation : 03/01/2019.
Date de renouvellement : 02/08/2023.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 04/2026.

Date d'approbation d'AFMPS : 06/2026