

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DAFALGAN CODEINE 500 mg/30 mg, comprimés effervescents

DAFALGAN CODEINE 500 mg/30 mg, comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principes actifs : paracétamol 500 mg, phosphate de codéine hémihydraté 30 mg.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé effervescent contient 385 mg de sodium, 30 mg d'aspartame (E951), 300 mg de sorbitol (E420) et 58,50 mg de benzoate de sodium (E211).

Chaque comprimé effervescent contient 5 mg de glucose, 5 mg de fructose, 4 mg de saccharose et des traces de sulfites (SO<sub>2</sub>) contenus dans l'arôme.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Le comprimé effervescent est un comprimé blanc plat avec une ligne de séparation, gravée d'un biseau. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Le comprimé pelliculé est un comprimé pelliculé blanc, biconvexe, oblong.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

DAFALGAN CODEINE est indiqué 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).

DAFALGAN CODEINE est indiqué chez les patients âgés de plus de 12 ans.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

DAFALGAN CODEINE doit être utilisé à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible. 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.

#### Posologie

Adultes et adolescents de plus de 50 kg :

1 à 2 comprimés par prise, selon la sévérité de la douleur et la réponse du patient, jusqu'à 3 prises par jour. Un délai de 6 heures est à respecter entre les prises.

La dose maximale journalière de 8 comprimés par 24 heures ne doit pas être dépassée.

Pour les adultes de moins de 50 kg, la dose journalière est déterminée en fonction du poids corporel ; la dose maximale journalière de paracétamol de 60 mg / kg / per 24 heures ne doit pas être dépassée.

Population pédiatrique :

Adolescents de 12 à 18 ans et de poids corporel compris entre 33 et 50 kg :

La dose par prise est fonction du poids, plus précisément 0.5 – 1 mg/kg de codéine et 15 mg/kg de paracétamol par prise.

La dose recommandée pour les enfants de plus de 12 ans doit être 1 comprimé selon la sévérité de la douleur et la réponse du patient, jusqu'à 4 prises par jour si nécessaire. Un délai de 6 heures est à respecter entre les prises

La dose maximale journalière de 60 mg / kg de paracétamol et de 240 mg de codéine par 24 heures ne doit pas être dépassée.

#### Enfants âgés de moins de 12 ans et adolescents de poids corporel < 33 kg :

Le DAFALGAN CODEINE n'est pas adapté pour l'administration aux enfants et adolescents de moins de 33 kg. 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). De plus, le DAFALGAN CODEINE n'est pas adapté pour l'administration aux enfants de moins de 33 kg.

#### Patients âgés :

Les patients âgés peuvent présenter une sensibilité accrue aux analgésiques opiacés et peuvent donc être à risque accru de subir des effets indésirables associés aux opiacés. Une dose initiale plus faible que la dose habituelle pour adulte devrait être utilisée chez les patients âgés et ajustée en fonction de la tolérance et des besoins individuels du patient.

Par ailleurs, il faut tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et / ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

#### Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale augmente le risque d'accumulation du paracétamol et de la codéine. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, l'intervalle minimum entre chaque administration doit être modifié selon le schéma suivant

Clairance de la créatinine	Intervalle posologique
cl 10 à > 50 mL / min	6 heures
cl < 10 mL / min	8 heures

#### Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique augmente le risque d'accumulation du paracétamol et de la codéine.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle de doses doit être prolongé. La dose quotidienne maximale de paracétamol ne peut pas dépasser 60 mg/kg/jour (sans dépasser 2 g/ jour) dans les cas suivants :

- adultes de moins de 50 kg,
- patients atteints de maladies hépatiques chroniques ou compensées actives, en particulier ceux présentant une insuffisance hépatique légère à modérée,
- syndrome de Gilbert (hyperbilirubinémie familiale),
- alcoolisme chronique,
- malnutrition chronique (faibles réserves en glutathion hépatique),
- déshydratation.

Une réduction de la dose de codéine devrait être considérée chez les patients insuffisants hépatiques.

#### **Mode d'administration**

Comprimés effervescents : Dissoudre les comprimés dans un verre d'eau. Ne pas croquer ou avaler sans dissoudre.

Comprimés pelliculés : Prendre les comprimés avec un verre d'eau sans les croquer.

#### **4.3 Contre-indications**

DAFALGAN CODEINE est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au paracétamol, à la codéine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à la phénacétine.
- Insuffisance rénale ou hépatocellulaire grave.

- Insuffisance respiratoire avérée.
- Asthme aigu.
- Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans.
- L'administration répétée de paracétamol est contre-indiquée chez les patients atteints d'anémie, de maladie cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique.
- Chez tous les patients de 0 à 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).
- Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).
- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La prise de boissons alcoolisées pendant le traitement est formellement déconseillée.

Mises en garde liées à la présence de paracétamol :

- Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et limité à la période symptomatique, le rôle du paracétamol n'ayant pas été totalement exclu dans le développement de certaines néphropathies aux analgésiques ;
- Une utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Une utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale, peut nuire à la santé.
- La dose maximale ne peut en aucun cas être dépassée. Afin d'éviter le risque d'un surdosage, aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être pris simultanément.
- Prendre en une seule fois une dose équivalant à plusieurs fois la dose journalière peut endommager gravement le foie ; il n'y a pas toujours de perte de conscience. Il est cependant nécessaire d'appeler immédiatement un médecin en raison du risque de dommage hépatique irréversible (voir rubrique 4.9).
- Le paracétamol doit être utilisé avec prudence en cas de facteurs de risque suivants susceptibles d'abaisser le seuil de toxicité hépatique. La posologie doit être adaptée et la dose journalière maximale ne doit absolument pas être dépassée chez ces patients (voir rubrique 4.2) :
  - Insuffisance hépatique légère ou modérée
  - Insuffisance rénale modérée ou sévère ( $\leq 50$  ml / min de clairance de la créatinine). L'administration de paracétamol à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère peut aboutir à une accumulation de dérivés conjugués
  - Déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) (peut entraîner une anémie hémolytique)
  - L'alcoolisme chronique, la consommation excessive d'alcool (3 ou plus de boissons alcoolisées chaque jour);
  - L'anorexie, la boulimie ou la cachexie, la malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique)
  - Déshydratation, hypovolémie
  - Un traitement concomitant avec des médicaments qui influencent la fonction hépatique. Le risque de toxicité hépatique peut augmenter chez les patients utilisant des inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques et les antiépileptiques (voir rubrique 4.5). Dans ces cas, l'accumulation de métabolites toxiques du paracétamol peut aggraver ou provoquer des lésions hépatiques.
- Le paracétamol peut provoquer des réactions cutanées graves telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent être fatales. Les patients doivent être informés des signes avant-coureurs de ces réactions cutanées graves et l'utilisation du médicament doit être interrompue en cas d'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.
- Chez les enfants et les adolescents traités avec 60 mg/kg de paracétamol par jour, l'association avec un autre antipyrétique n'est pas justifiée, sauf en cas d'inefficacité.
- En cas de fièvre aiguë, ou de signe d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, il y a lieu de consulter un médecin.

#### **Acidose métabolique à trou anionique élevé (AMTAE)**

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.

Mises en garde liées à la présence de phosphate de codéine :

- L'administration prolongée ou à des doses suprathérapeutiques de la codéine peut provoquer une dépendance physique et psychologique et un syndrome de sevrage avec arrêt brutal du traitement. Par conséquent, l'utilisation prolongée de DAFALGAN CODEINE n'est pas recommandée. DAFALGAN CODEINE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une dépendance actuelle ou passée aux opiacés, et des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées. Particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique, une attention doit être portée à une éventuelle aggravation de la dépression de la fonction respiratoire (potentiellement mortelle);
- La prudence est requise en cas d'hypertension intracrânienne ;
- Les opiacés doivent être utilisés avec prudence chez les patients épileptiques, en raison de leur potentiel à abaisser le seuil épiléptogène.
- En cas de toux productive, la codéine peut empêcher l'expectoration.
- Les patients qui n'ont plus de vésicule biliaire peuvent présenter une douleur abdominale aiguë, généralement associée à des anomalies des tests de laboratoire, suggérant un spasme du sphincter d'Oddi.
- L'utilisation prolongée de médicaments contre la douleur, y compris les opiacés, augmente le risque de maux de tête en raison d'une surconsommation de médicaments.
- La thérapie aux opiacés, en particulier en cas d'utilisation chronique, peut provoquer une hyperalgésie chez certaines personnes.
- L'administration d'opioïdes peut masquer les symptômes de troubles abdominaux aigus.
- L'administration d'opioïdes peut entraîner une diminution des taux d'hormones et doit donc être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de troubles hormonaux.
- Certains opioïdes, dont la morphine, pourraient avoir un effet inhibiteur sur la fonction immunitaire. La signification clinique de cet effet reste à déterminer.
- DAFALGAN CODEINE doit être utilisé avec prudence chez les patients asthmatiques. Les opiacés, la morphine et ses dérivés en particulier, peuvent provoquer la libération d'histamine.
- Les opiacés peuvent provoquer une rétention urinaire en diminuant le tonus des muscles lisses de la vessie et la conscience de distension de la vessie, et l'inhibition du réflexe de miction. Ainsi, les opiacés doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une sténose de l'urètre ou une hypertrophie de la prostate.
- Les personnes hypovolémiques ou hypotenseurs recevant des opiacés doivent être surveillés pour des effets hémodynamiques potentiels.
- Afin d'éviter le risque de surdosage ou d'effets indésirables graves, vérifiez que d'autres médicaments administrés (soit médicaments sous prescription ou sans ordonnance) ne contiennent pas d'opiacés ou d'autres déprimeurs du SNC (voir rubrique 4.9).

Risque lié à l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou d'autres médicaments apparentés :

- L'utilisation concomitante de DAFALGAN CODEINE et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou d'autres médicaments apparentés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, le coma et la mort.
- En raison de ces risques, la prescription concomitante avec ces médicaments sédatifs doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement ne sont pas possibles.

- S'il est décidé de prescrire DAFALGAN CODEINE en association avec des médicaments sédatifs, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible.
- Les patients doivent être suivis de près afin de détecter les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils connaissent ces symptômes (voir rubrique 4.5).

### 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 (patients métaboliseurs lents), l'effet analgésique attendu ne sera pas obtenu mais des effets indésirables peuvent apparaître.

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 (voir rubrique 4.9).

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.

Chez les mères au métabolisme ultra-rapide du CYP2D6 recevant un traitement de codéine et qui allaitent encore leur enfant, il existe un risque élevé de surdose néonatale et mortalité en raison de concentration sérique en morphine élevée (voir rubrique 4.6).

Bien que si des tests précis sont disponibles, le génotypage du CYP2D6 avant l'initiation de la thérapie analgésique est l'idéal, un suivi attentif pour signes de toxicité opioïde est d'importance critique. Sélection d'une thérapie analgésique alternative est recommandée chez les métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides connus.

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

<b>Population</b>	<b>Prévalence %</b>
Africains/Ethiopiens	29%
Afro-Américains	3.4% to 6.5%
Asiatiques	1.2% to 2%
Caucasiens	3.6% to 6.5%
Greco	6.0%
Hongrois	1.9%
Européens du nord	1%-2%

### Population pédiatrique :

Les patients pédiatriques doivent être étroitement surveillés pour des signes d'une dépression progressive du SNC associé à la codéine, comme une somnolence extrême ou un rythme respiratoire diminué. Des différences pharmacogénétiques dans le métabolisme de la codéine peuvent augmenter le risque d'effets indésirables ou diminuer la responsivité au traitement dans certains individus.

### Utilisation en post-opératoire chez les enfants

Des cas publiés dans la littérature ont montré que la codéine utilisée en post-opératoire chez les enfants après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, entraîne de effets indésirables rares mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire entraîner le décès (voir rubrique 4.3). Tous ces enfants avaient reçu de la codéine aux doses recommandées ; cependant des éléments permettaient de mettre en évidence que ces enfants étaient des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine en morphine.

### Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

La codéine n'est pas recommandée chez les enfants pouvant présenter une fonction respiratoire altérée du fait de désordres neuromusculaires, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies respiratoires supérieures ou pulmonaires, de traumatismes multiples ou de procédures chirurgicales longues. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes de la toxicité de la morphine.

### Patients âgés :

Les patients âgés peuvent présenter une sensibilité accrue aux analgésiques opiacés et peuvent donc être à risque accru de subir des effets indésirables associés aux opiacés, tels que la dépression respiratoire et la constipation. Une dose initiale plus faible que la dose habituelle pour adulte devrait être utilisée chez les patients âgés et ajustée en fonction de la tolérance et des besoins individuels du patient (voir rubrique 4.2). Les patients âgés ont également une probabilité accrue d'utilisation concomitante d'autre médication, ce qui peut augmenter le risque d'interactions médicamenteuses.

Chez les sujets âgés, des tests hépatiques et rénaux doivent être effectués afin de détecter précocement une éventuelle insuffisance hépatique ou rénale.

### Flucloxacilline

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

### Excipients

#### Sodium

DAFALGAN CODEINE comprimés effervescents contient 385 mg de sodium par comprimé, ce qui équivaut à 19% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

DAFALGAN CODEINE comprimés pelliculés contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### Aspartame (E 951)

DAFALGAN CODEINE comprimés effervescents contient 30 mg d'aspartame par comprimé.

L'aspartame contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

#### Sorbitol (E 420)

DAFALGAN CODEINE comprimés effervescents contient 300 mg de sorbitol par dose.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Benzoate de sodium (E 211)

DAFALGAN CODEINE comprimés effervescents contient 59 mg de benzoate de sodium par comprimé.

### *Dans l'arôme :*

#### Glucose, fructose et saccharose :

DAFALGAN CODEINE comprimés effervescents contient 5 mg de glucose, 5 mg de fructose et 4 mg de saccharose par dose.

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient des traces de sulfites (SO<sub>2</sub>). Peut dans des rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

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

##### - **Inducteurs enzymatiques puissants**

Le paracétamol est entièrement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, certains anticonvulsifs, etc.) peut donc conduire à des réactions hépatotoxiques, surtout en cas d'utilisation de doses élevées de paracétamol.

##### - **Phosphate de codéine, alcool ou médicaments susceptibles d'exercer un effet dépressif sur le système nerveux central**

La prise concomitante de phosphate de codéine et d'alcool ou de médicaments susceptibles d'exercer un effet dépressif sur le système nerveux central, tels que : anxiolytiques, antidépresseurs, inhibiteurs de la MAO, autres analgésiques narcotiques, barbituriques, antihistaminiques H1, clonidine et produits apparentés, hypnotiques, neuroleptiques doit être évitée, à cause de la potentialisation de l'effet dépressif (voir rubrique 4.4) et du risque de surdose mortelle (voir rubrique 4.9). En particulier, la prise de DAFALGAN CODEINE doit être évitée jusqu'à 14 jours après l'arrêt des IMAO.

##### - **Les médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou d'autres médicaments apparentés**

L'utilisation concomitante d'opioïdes avec des médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépressif additif sur le SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Les barbituriques, benzodiazépines, dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs, traitement de substitution) peuvent augmenter le risque de dépression respiratoire. La dose et la durée d'utilisation concomitante doit être limitée (voir rubrique 4.4).

##### - **Opiacés agonistes / antagonistes et agonistes partiels**

Utilisation avec opiacés agonistes / antagonistes et agonistes partiels (buprénorphine, butorphanol, nalbuphine, nalorphine, pentazocine) peut entraîner une diminution de l'effet analgésique et des symptômes de sevrage aux opiacés. La dose et la durée d'utilisation concomitante doit être limitée (voir rubrique 4.4).

##### - **Autres médicaments susceptibles de provoquer la somnolence**

D'autres médicaments qui sont métabolisés par ou qui inhibent le CYP2D6 tels que les ISRS (paroxétine, fluoxétine, bupropion et sertraline), les neuroleptiques (chlorpromazine, halopéridol, lévomépromazine, thioridazine), les antidépresseurs tricycliques (imipramine, clomipramine, amitriptyline, nortriptyline), célécoxib, quinidine, dexaméthasone et rifampicine, peuvent réduire l'effet analgésique de la codéine. La dose et la durée d'utilisation concomitante doit être limitée (voir rubrique 4.4).

##### - **Anticholinergiques**

Anticholinergiques administrés en concomitance avec des opiacés, comme la codéine, peuvent accroître l'inhibition de la fonction intestinale et augmenter le risque de stase intestinale. La dose et la durée d'utilisation doit être limitée.

##### - **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

En raison de son absence d'action sur la muqueuse gastrique, DAFALGAN CODEINE peut être administré aux patients ulcéreux ou associé, pendant un temps limité, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

##### - **Anticoagulants**

Sa faible liaison aux protéines plasmatiques permet son association avec les anticoagulants. Toutefois, la prise de 2 g par jour de paracétamol pendant une période prolongée peut accroître le risque de saignements et nécessite le contrôle régulier de l'International Normalised Ratio (INR). La durée d'utilisation concomitante de DAFALGAN CODEINE doit être limitée.

- **Alcool, barbituriques, phénytoïne, carbamazépine et isoniazide**  
En cas de surdosage, l'alcool, les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine et l'isoniazide pourraient majorer le risque hépatique (voir rubrique 4.4 et 4.9).
- **Diflunisal**  
L'administration simultanée de diflunisal et de paracétamol augmente d'environ 50% les taux plasmatiques de paracétamol. La dose et la durée d'utilisation concomitante doit être limitée.
- **Chloramphénicol**  
La demi-vie du chloramphénicol peut être prolongée de 2 à 3 heures en cas d'administration concomitante de paracétamol.
- **Métoclopramide, colestyramine et charbon activé**  
L'absorption du paracétamol peut être augmentée s'il est associé au métoclopramide, et diminuée s'il est associé à la colestyramine ou au charbon activé.
- **Colestyramine**  
Lorsqu'une administration concomitante de paracétamol et de colestyramine est nécessaire, le paracétamol doit alors être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine.
- **Contraceptifs oraux**  
Les contraceptifs oraux peuvent augmenter la vitesse de clairance du paracétamol.
- **Phénytoïne**  
La phénytoïne administrée de façon concomitante peut diminuer l'efficacité du paracétamol et entraîner un risque accru d'hépatotoxicité. Les patients recevant un traitement à la phénytoïne doivent éviter des doses élevées et/ou chroniques de paracétamol. Les patients doivent être surveillés pour des signes d'hépatotoxicité (voir rubrique 4.4).
- **Probénécide**  
Le probénécide réduit de près de deux fois la clairance du paracétamol en inhibant sa conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée lorsqu'il est administré de façon concomitante avec du probénécide.
- **Salicylamide**  
La salicylamide peut prolonger la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) du paracétamol.
- **Substances d'induction enzymatiques et alcool**  
La prudence devrait être exercée lorsque le paracétamol est pris en concomitance avec des substances inductrices enzymatiques. Ces substances comprennent, mais ne sont pas limités aux barbituriques, l'isoniazide, la carbamazépine, la rifampicine. La dose maximale journalière ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients (voir rubrique 4.2, 4.4 et 4.9).  
Pendant la durée du traitement, il est recommandé de ne pas abuser de boissons alcoolisées (voir rubrique 4.4).
- **Zidovudine**  
L'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner de la neutropénie et de l'hépatotoxicité. L'utilisation chronique / fréquente de paracétamol chez les patients traités au moyen de zidovudine, doit être évitée. Si une utilisation chronique de paracétamol et de zidovudine est nécessaire, les globules blancs et la fonction hépatique doivent être contrôlés, en particulier chez les patients sous-alimentés.
- **Antagonistes de la vitamine K**  
Un renforcement de l'effet des antagonistes de la vitamine K peut se produire, surtout en cas de prise régulière de doses élevées de paracétamol. Dans ce cas, un contrôle régulier de l'International Normalised Ratio (INR) est recommandé.

- **Lamotrigine**  
Diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de l'effet thérapeutique, en raison d'une possible induction du métabolisme hépatique. La dose et la durée d'utilisation concomitante doit être limitée.
- **Métoclopramide et dompéridone**  
Une résorption accélérée du paracétamol dans l'intestin grêle due à une vidange gastrique accélérée. La dose et la durée d'utilisation concomitante doit être limitée.
- **Flucloxacilline**  
Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de paracétamol et de flucloxacilline, car la prise simultanée a été associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé, due à une acidose pyroglutamique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (voir rubrique 4.4).

#### Interactions avec les tests diagnostiques

Le paracétamol peut introduire des perturbations dans la mesure de la glycémie par la méthode dite à la glucose oxydase. Il peut également être responsable d'une élévation apparente de l'uricémie lorsqu'elle est dosée par la méthode de réduction du phosphotungstate.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

En raison de la présence de codéine, DAFALGAN CODEINE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique ne justifie le traitement avec l'association paracétamol-codéine.

#### Codéine :

Son utilisation régulière pendant la grossesse peut provoquer une dépendance physique chez le fœtus, ce qui peut mener à des symptômes de sevrage (tels que pleurs excessifs, agitation, bâillements, éternuements, vomissements, diarrhée, fièvre, irritabilité, tremblements, hyperréflexie et convulsions) chez le nouveau-né.

D'autre part, des cas d'hypotension et de pauses respiratoires consécutives à la prise par la mère de doses supra thérapeutiques de codéine ont été rapportés chez les nourrissons.

Par ailleurs, l'exposition à la codéine pendant la grossesse pourrait être à l'origine de malformations respiratoires chez les nouveau-nés.

L'utilisation maternelle de la codéine à tout stade de la grossesse peut être associée à une césarienne programmée. Son utilisation dans le troisième trimestre peut être associée à un risque accru de césarienne non-programmée aiguë et d'hémorragie du post-partum.

#### Paracétamol :

Une grande quantité de données portant sur les femmes enceintes démontrent l'absence de toute malformation ou de toute toxicité fœtale/ néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol in utero produisent des résultats non concluants. Si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant 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.

### Allaitement

DAFALGAN CODEINE est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

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 lait maternel. Dans de très rares

cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant qui peuvent être fatals.

La mère doit être informée des risques et des signes de toxicité opioïde, et aussi bien l'enfant que la mère doivent être étroitement surveillés.

Après l'administration orale, le paracétamol est excrété dans le lait maternel en petites quantités. Des cas d'éruptions cutanées chez les nourrissons ont été rapportés.

#### Fertilité

Il n'y a pas de données de fertilité chez les animaux mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

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

L'attention est appelée sur les risques de somnolence et d'une diminution des facultés cognitives attachés à l'emploi de ce médicament.

DAFALGAN CODEINE a une influence majeure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Le paracétamol peut induire de rares effets indésirables cutanés de type allergique (rash, érythème, urticaire), ainsi que d'autres réactions allergiques telles que l'œdème laryngé et des réactions anaphylactoïdes. Si ceux-ci apparaissent, le traitement sera interrompu. Il n'existe pas d'allergie croisée avec les dérivés salicylés.

Des signes biologiques d'hépatotoxicité se manifestant par une augmentation des transaminases ont été signalés après un traitement à fortes doses. Cette hépatotoxicité est potentialisée par l'alcool et les inducteurs microsomaux hépatiques (voir rubrique 4.5).

Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables selon le MedDRA et leur classification par systèmes d'organes et leur fréquence : très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), très rares ( $< 1/10000$ ), fréquence inconnue (ne peut être estimés par les données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés par rapport au paracétamol après mise sur le marché.

Classes de système/d'organe	rare ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	très rare ( $< 1/10.000$ )	Fréquence indéterminée
Troubles hématologiques et du système lymphatique		thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose	anémie
Troubles du système immunitaire	réactions allergiques	réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement	choc anaphylactique
Troubles du système nerveux	mal de tête		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Acidose métabolique à trou anionique élevé <sup>1</sup>
Troubles gastro-intestinaux	douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation		

Troubles hépatobiliaires	troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère	hépatotoxicité	hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit, éruptions, transpiration, angio-œdème, urticaire	De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. Exanthème pustuleux aigu généralisé, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson	
Affections du rein et des voies urinaires		pyurie stérile (urine trouble)	néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	étourdissements, malaise		
Lésions, intoxications et complications procédurales	surdosage et intoxication		
<sup>1</sup> 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.			

Les effets suivants ont été signalés dans le marché pour DAFALGAN CODEINE.

Classe de système d'organe	Fréquence	Terminologie MedDRA
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Choc anaphylactique, hypersensibilité, niveaux accrus de transaminases, niveaux accrus d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de phosphatase alcaline dans le sang, augmentation des taux d'amylase dans le sang, augmentation des valeurs gamma glutamyl, coagulation lente (INR augmenté)
Affections psychiatriques	Rare	Confusion
	Peu fréquent	Toxicomanie, dépendance aux drogues, hallucination
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Étourdissements, myoclonies, paresthésie
	Fréquent	Somnolence
	Peu fréquent	Syncope, tremblements
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertige
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Congestion, dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée, constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales,
	Peu fréquent	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Colique biliaire, hépatite
Affections de la peau et du	Peu fréquent	Œdème de Quincke, érythème, prurit, éruption

tissus sous-cutané		cutanée, urticaire
Affections musculo-squelettiques et conjonctifs	Peu fréquent	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Insuffisance rénale, ischurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Asthénie, malaise, œdème

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

#### 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

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, il y a un risque de toxicité hépatique aiguë, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques et chez les adultes très maigres (< 50 kg).

L'hépatotoxicité ne survient souvent que 24 à 48 heures après l'ingestion. Un surdosage peut être fatal. En cas de surdosage, il y a lieu de consulter immédiatement un médecin, même en l'absence de symptômes.

#### Symptômes

La dose maximale d'opioïdes est dépendante de variabilités interindividuelles. Un surdosage en codéine est caractérisé, dans une première phase, par des nausées et des vomissements. Une dépression aiguë des centres respiratoires induit cyanose, ralentissement respiratoire, somnolence, rash, prurit, ataxie et plus rarement un œdème pulmonaire.

Dans les cas les plus sévères, on observe un ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : bouffissure du visage, éruption urticarienne, collapsus, rétention d'urine.

Chez l'enfant, le seuil toxique est de 2 mg/Kg en prise unique ; et chez l'adulte, la dose létale est estimée à 0,5 à 1,0 g de codéine ( $\pm$  7 à 14 mg/Kg).

Le traitement du surdosage de codéine repose sur l'assistance respiratoire et l'administration de naloxone par voie parentérale.

Chez l'adulte, une dose unique de 8 à 10 g de paracétamol peut induire une nécrose hépatique ou un ictère.

Chez l'enfant, la dose toxique est de 120 mg/kg.

La dose toxique est plus basse chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et dans l'éthylisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique, et chez les patients recevant des inducteurs enzymatiques.

Un surdosage en paracétamol associé à une déplétion en glutathion supérieure à 70% exposition aiguë par ingestion à 7,5 g ou plus de paracétamol chez l'adulte, ou à 140 mg/kg de poids corporel chez les enfants, entraîne la formation en quantité accrue du métabolite hépatotoxique qui, ne pouvant être détoxiqué, provoque une cytolysse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible.

Les symptômes précoces qui peuvent ne survenir que 12 à 24 heures après l'ingestion d'une dose potentiellement toxique peuvent comprendre : nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale et transpiration, pâleur, malaise, et sueurs.

Des dommages hépatiques, une augmentation du taux de bilirubine ou des transaminases, une diminution du taux de prothrombine, des anomalies du métabolisme du glucose, une chute de la réserve alcaline et un coma souvent mortel surviennent entre la 12ème et la 48ème heure après l'ingestion. La nécrose et l'insuffisance hépatique n'interviennent que 3 jours après le surdosage.

### Procédure d'urgence

Par conséquent, en cas de suspicion de surdosage en paracétamol, le patient doit être hospitalisé sans retard et les concentrations sériques doivent être déterminées aussi rapidement que possible dès la 4ème heure suivant l'ingestion.

Des valeurs supérieures à 200 µg/ml à la 4ème heure ou 50 µg/ml à la 12ème heure permettent de suspecter un risque élevé de nécrose hépatique. Les tests fonctionnels hépatiques habituels doivent être pratiqués précocement et répétés à intervalles réguliers (24 heures). Dans la plupart des cas, les taux de transaminases hépatiques reviennent à la normale après 1 à 2 semaines, avec une restitution intégrale de la fonction hépatique. Dans les cas très graves, cependant, la transplantation hépatique peut s'avérer nécessaire.

Pour éviter le risque de surdosage, vérifiez que les autres médicaments administrés (sur ordonnance et en vente libre) ne contiennent pas de paracétamol.

L'administration de paracétamol à des doses supérieures aux doses recommandées comporte un risque de lésions hépatiques très graves. Les premiers symptômes cliniques des lésions hépatiques sont généralement observés 1 ou 2 jours après le surdosage de paracétamol. Le maximum des symptômes des lésions hépatiques sont généralement observés après 3 à 4 jours. Le traitement antidote doit être administré dès que possible.

Pour éviter le risque de surdosage ou d'effets indésirables graves, vérifiez que les autres médicaments administrés (sur ordonnance ou en vente libre) ne contiennent pas d'opiacés ou d'autres déprimeurs du SNC.

En cas de surdosage, l'estomac doit être vidangé aussi rapidement que possible, c'est-à-dire dans les 10 premières heures, par un lavage gastrique ou par l'induction de vomissements. On peut entamer le traitement en administrant du charbon activé, mais la mesure thérapeutique principale consiste toutefois en l'administration de N-acétylcystéine (N.A.C).

Un contrôle précoce régulier (toutes les 24 heures) de la fonction hépatique est hautement recommandé.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, Code ATC : N02BE51.

DAFALGAN CODEINE est un analgésique d'action rapide. Il associe les actions complémentaires du paracétamol et du phosphate de codéine.

L'action antalgique du paracétamol semble due à une inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau du système nerveux central et périphérique.

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

### Paracétamol

Absorption intestinale rapide et quasi totale.

Distribution rapide et uniforme dans la plupart des tissus.

Liaison faible aux protéines plasmatiques (20 à 50%).

Pic plasmatique atteint en 30 à 60 minutes.

Demi-vie plasmatique d'élimination de l'ordre de 2 à 3 heures chez l'adulte.

Métabolisme hépatique : le paracétamol suit deux voies métaboliques majeures. Il est éliminé dans les urines sous forme glycuconjuguée (60 à 80%) et sous forme sulfoconjuguée (20 à 30%) et pour moins de 5% sous forme inchangée. Une petite fraction (moins de 4%) est transformée avec l'intervention du cytochrome P450 en un métabolite formé par voie oxydative et supposé être hépatotoxique ; en effet, ce métabolite habituellement éliminé aux doses thérapeutiques par conjugaison avec le glutathion, voit sa quantité augmenter lors d'intoxications massives.

La demi-vie d'élimination du paracétamol est augmentée chez les patients âgés et chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. Cependant, aucune accumulation de paracétamol dans le plasma, imputable à un métabolisme perturbé, n'a été rapportée.

### Codéine

La codéine est absorbée assez rapidement au niveau intestinal, la concentration maximale est atteinte en 60 minutes. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 à 3 heures chez l'adulte. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (environ 25%).

La codéine et ses sels sont métabolisés au niveau du foie et excrétés par voie urinaire sous forme inactive composée essentiellement de dérivés glycuconjugués. Ils ont peu d'affinité sur les récepteurs opioïdes. La codéine et ses sels traversent la barrière placentaire ; la codéine se retrouve également dans le lait maternel.

## 5.3 Données de sécurité pré-clinique

Il n'y a pas de données non cliniques pertinentes pour le prescripteur qui s'ajoutent à celles déjà incluses ailleurs dans le RCP.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

DAFALGAN CODEINE comprimés effervescents :

- Bicarbonate de sodium
- Carbonate de sodium anhydre
- Acide citrique anhydre
- Sorbitol poudre (E420)
- Docusate de sodium
- Benzoate de sodium

- Povidone
- Aspartame (E951)
- Arôme naturel en poudre pamplemousse contient :
- Glucose
- Fructose
- Saccharose
- Sulfites

DAFALGAN CODEINE comprimés pelliculés :

- Polyvidone excipient
- Cellulose microcristalline (E460)
- Carboxyméthylcellulose sodique réticulée
- Stéarate de magnésium (E572)
- Agent filmogène blanc (E464, E171) (Hypromellose 70 à 80%, Dioxyde de titane 12 à 19%, Propylène glycol 5 à 10%)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

DAFALGAN CODEINE comprimés effervescents :

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

DAFALGAN CODEINE comprimés pelliculés :

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

DAFALGAN CODEINE comprimés effervescents :

- Comprimés effervescents à usage oral sous film thermosoudé Alu/PE. Boîte de 20, 32 et 40 comprimés.

DAFALGAN CODEINE comprimés pelliculés :

- Comprimés pelliculés à usage oral sous plaquette Alu/PVC. Boîte de 20 et 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

UPSA

3 rue Joseph Monier

92500 Rueil-Malmaison

France

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

DAFALGAN CODEINE comprimés effervescents : BE : BE137776 / LU : 2006028442 (0138485, 0802592)

DAFALGAN CODEINE comprimés pelliculés : BE : BE205886 / LU : 2006028443 (0277072)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

### **A. Date de première autorisation :**

DAFALGAN CODEINE comprimés effervescents : 1 avril 1987

DAFALGAN CODEINE comprimés pelliculés : 18 octobre 1999

### **B. Date de dernier renouvellement : 4 novembre 2005**

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 01/2025