



Saint - Denis, le 01 août 2023

Direction des autorisations (DA)

Pôle Modifications d'AMM, en lien avec la direction médicale
médicaments 2 (VAR 2)

Dossier suivi par Pablo CONDE-BENOITS / IL

Tél +33 (0) 1 55 87 32 71

Courriel Pablo.CONDE-BENOITS@ansm.sante.fr

CIS 6 440 636 2

NL 01051-1

Procédure N° APN_9598_E

N° sortant 2023080100200

OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS

157, avenue Charles de Gaulle

92200 NEUILLY-SUR-SEINE

Référence ANSM à rappeler dans toutes les correspondances:

N° Dossier V4IINAT-2023-06-0043

Madame, Monsieur,

Par lettre datée du 21 juin 2023 et reçue le 27 juin 2023, vous m'avez adressé, conformément aux dispositions du règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 et des lignes directrices relatives à son application, une demande de modification(s) de type :

- ☐ IA_{in}
- ☐ IA
- ☐ IB
- ☒ II
- ☐ groupe de modifications

de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable

concernant :

C.I.4 : Changement(s) dans le RCP, l'étiquetage ou la notice en raison de nouvelles données en matière de qualité, d'essais précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance.

Je vous informe qu'une suite favorable est réservée à votre demande et je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint, la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de votre spécialité.

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative compétente dans un délai de deux mois à compter de sa date de réception. Vous voudrez bien rappeler en objet la référence ANSM dans toutes vos correspondances relatives à ce dossier.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Perrine NUEZ

Cheffe du pôle Modifications d'AMM, en lien
avec la direction médicale médicaments 1
Direction des autorisations



Références	
NL	CIS
01051-1	6 440 636 2

Décision

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable

LA DIRECTRICE GENERALE DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES
PRODUITS DE SANTE

Vu le règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires, ainsi que les lignes directrices relatives à son application ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.5121-21 et suivants ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le : 06 décembre 1983, modifiée ;

Vu les demandes de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentée par :

OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS

en date du 21 juin 2023

et concernant :

la ou les rubrique(s) du Résumé des Caractéristiques du Produit suivante(s) :

- ☐ 1. Dénomination du médicament
- ☐ 2. Composition qualitative et quantitative
- ☐ 3. Forme pharmaceutique
- ☒ 4.1. Indications thérapeutiques
- ☒ 4.2. Posologie et mode d'administration
- ☒ 4.3. Contre-indications
- ☐ 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- ☐ 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- ☐ 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
- ☐ 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- ☐ 4.8. Effets indésirables
- ☐ 4.9. Surdosage
- ☐ 5.1. Propriétés pharmacodynamiques
- ☐ 5.2. Propriétés pharmacocinétiques
- ☐ 5.3. Données de sécurité préclinique
- ☐ 6.1. Liste des excipients
- ☐ 6.2. Incompatibilités
- ☐ 6.3. Durée de conservation
- ☐ 6.4. Précautions particulières de conservation
- ☐ 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur
- ☐ 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation



- ☐ 7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
- ☐ 8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché
- ☐ Conditions de prescription et de délivrance

la ou les rubrique(s) de l'annexe II suivante(s) :

- ☐ A Fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique et fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots
- ☐ B. Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation
- ☐ C. Autres conditions et obligations de l'autorisation de mise sur le marché
- ☐ D. Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament
- ☐ E. Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation concernant l'autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles »
- ☐ F. Composition qualitative et quantitative en excipients

Ainsi que les rubriques correspondantes de la Notice et de l'Etiquetage.

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité **CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable** de **OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS** est modifiée.

Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

Article 3

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Fait, le 01 août 2023

Perrine NUEZ

Cheffe du pôle Modifications d'AMM, en lien
avec la direction médicale médicaments 1
Direction des autorisations

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol	400,00	mg
Phosphate de codéine hémihydraté	20,00	mg
Quantité correspondant à codéine base	15,62	mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable est indiqué chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

4.2. Posologie et mode d'administration

Cette présentation est réservée à l'adulte et à l'adolescent à PARTIR DE 12 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

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

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

Toutefois, la dose totale quotidienne maximale de paracétamol 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).

Adolescents âgés de 12 à 18 ans

La dose quotidienne recommandée est :

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

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

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

- **Entre 31 à 50 kg** (de 12 à 15 environ) : 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, **sans dépasser 4 comprimés** par jour.
- **Poids de plus de 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) : 1 comprimé par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures minimum, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur sévère, **sans dépasser 6 comprimés** par jour.

Populations particulières

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

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

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

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,
- déshydratation,
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polyopathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholestase familiale (Maladie de Gilbert).

Doses maximales recommandées

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

La dose totale quotidienne maximale de **codéine** ne doit pas excéder 240 mg chez l'adulte.

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

- 80 mg/kg/jour chez l'adolescent de **moins de 37 kg**,
- 3 g par jour chez l'adolescent de **38 kg à 50 kg**,
- **4 g par jour chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg**.

Fréquence d'administration :

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

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un grand verre d'eau.

4.3. Contre-indications

- Enfant de moins de 12 ans.
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Liées au paracétamol :

- Hypersensibilité au paracétamol.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine :

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

LIEES A L'ASSOCIATION

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

Interactions

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

LIEES AU PARACETAMOL

Ce médicament contient du paracétamol, pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.

LIEES A LA CODEINE

Dépendance, abus et mésusage

CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable contient de la codéine, dont l'utilisation régulière ou prolongée peut entraîner une dépendance psychologique et physique. Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés avec la codéine, en particulier chez l'adulte et le jeune adulte, mais également chez l'adolescent, à des fins récréatives et/ou chez des patients ayant des antécédents d'abus et/ou de pharmacodépendance (alcool, médicament ou autre).

Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'abus et/ou de dépendance (notamment aux médicaments et à l'alcool) ou de maladie mentale (par ex. dépression majeure).

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

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

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%-2%

Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et d'alcool

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

Risques concernant la prise concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines

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

Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante de la codéine et des benzodiazépines, les doses efficaces les plus faibles et la durée d'utilisation concomitante la plus courte possible doivent être prescrites ; le patient doit être étroitement surveillé concernant l'apparition de sédation et de dépression respiratoire (voir rubrique 4.5).

Utilisation en post-opératoire chez les enfants

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

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

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

Doses maximales recommandées (voir rubriques 4.3 et 4.9)

Paracétamol

Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans et de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR.

Codéine

La dose totale quotidienne maximale de codéine ne doit pas excéder 240 mg chez l'adulte.

Précautions d'emploi

LIEES A L'ASSOCIATION

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

LIEES AU PARACETAMOL

L'administration de paracétamol peut exceptionnellement entraîner une toxicité hépatique, même à doses thérapeutiques, après un traitement de courte durée et chez des patients sans antécédents de troubles hépatiques (voir rubrique 4.8).

Le paracétamol est à utiliser avec précaution sans dépasser 3 g/jour en cas de (voir rubrique 4.2) :

- 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,
- déshydratation (voir rubrique 4.2),
- réserves basses en glutathion telles que par exemple malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, cholémie familiale (Maladie de Gilbert),
- allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

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

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

Interaction avec les examens paracliniques

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

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

LIEES A LA CODEINE

- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.
- Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.
- En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Sujet âgé : Diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée chez l'adulte, et l'augmenter éventuellement par la suite en fonction de la tolérance et des besoins.

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

LIEES AU PARACETAMOL

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux : warfarine et autres antivitamines K (AVK) :

Risque d'augmentation de l'effet de la warfarine et des autres AVK et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle biologique incluant un contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de la warfarine et des autres AVK pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

+ Flucloxacilline

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

LIEES A LA CODEINE

Associations contre-indiquées

+ Oxybate de sodium

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool (voir rubrique 4.4).

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

+ Agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage (voir rubrique 4.4).

+ Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène)

Risque de diminution de l'effet antalgique (voir rubrique 4.4).

Associations à prendre en compte

+ Médicaments sédatifs : Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H₁ sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.

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

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphines vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone.

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

+ Benzodiazépines

La prise concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets déresseurs 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).

+ Inhibiteurs du CYP2D6

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

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

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 utero produisent des résultats non

concluants.

Lié à la codéine :

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

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

Allaitement

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

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

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

A des doses thérapeutiques normales, la codéine et son métabolite actif peuvent être présents dans le lait maternel à des doses très faibles et il est peu probable qu'elle entraîne des effets indésirables chez l'enfant allaité. Cependant, si la patiente est un métaboliseur CYP2D6 ultra-rapide, une quantité importante du métabolite actif, la morphine, peut être présente dans le sang maternel ainsi que dans le lait maternel. Dans de très rares cas, ces taux élevés peuvent entraîner des symptômes de toxicité opioïde chez l'enfant (somnolence, difficulté de succion, pauses voire dépressions respiratoires et hypotonie) qui peuvent être fatals.

Fertilité

Lié au paracétamol :

En raison du mécanisme d'action potentiel sur les cyclo-oxygénases et la synthèse de prostaglandines, le paracétamol pourrait altérer la fertilité chez la femme, par un effet sur l'ovulation réversible à l'arrêt du traitement.

Des effets sur la fertilité des mâles ont été observés dans une étude chez l'animal. La pertinence de ces effets chez l'homme n'est pas connue.

Lié à la codéine :

Il n'y a pas de données chez l'animal concernant la fertilité mâle et femelle.

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

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

L'évaluation des effets indésirables est basée sur les fréquences suivantes :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ 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

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Très rares : des réactions cutanées graves ont été rapportées.
- Rare : érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- Fréquence indéterminée : érythème pigmenté fixe.

Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie.
- Fréquence indéterminée : agranulocytose, anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase.

Affections hépatobiliaires

- Fréquence indéterminée : augmentation des transaminases, atteinte hépatique cytolytique, hépatite aiguë, hépatite massive en particulier lors d'une utilisation dans une situation à risque (cf rubrique 4.4), hépatite cytolytique pouvant entraîner une insuffisance hépatique aiguë.

Affections cardiaques

- Fréquence indéterminée : syndrome de Kounis.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Fréquence indéterminée : bronchospasme (voir rubrique 4.4).

Affections du métabolisme et de la nutrition

- Fréquence indéterminée : acidose pyroglutamique, chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la déplétion du glutathion.

LIES A LA CODEINE

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais ils sont plus rares et modérés.

Affections gastro-intestinales

- Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements.

Affections hépatobiliaires

- Très rare : pancréatite.
- Fréquence indéterminée : syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.

Affections du système nerveux

- Fréquence indéterminée : sédation, euphorie, dysphorie, somnolence, états vertigineux.

Affections du système immunitaire

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections oculaires

- Fréquence indéterminée : myosis.

Affections rénales et urinaires

- Fréquence indéterminée : rétention urinaire.

Affections psychiatriques

- Fréquence indéterminée : Abus. L'utilisation prolongée entraîne un risque de dépendance médicamenteuse (voir rubrique 4.4).

Il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine (voir rubrique 4.6).

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 de paracétamol, peut provoquer une cytolysé hépatique susceptible d'entraîner une insuffisance hépatocellulaire, un saignement gastro-intestinal, une acidose métabolique, une encéphalopathie, un coma et le décès.

En cas de surdosage aigu, il peut être observé dans les 12 à 48 heures une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine.

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

Conduite d'urgence

- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol. Ce dosage sera à interpréter en fonction du délai entre l'heure supposée de la prise et l'heure de prélèvement.
- 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 : ANTALGIQUE PERIPHERIQUE / ANALGESIQUE OPIOIDE

Code ATC : N02BE51.

N : système nerveux central.

- Paracétamol : antalgique périphérique - antipyrétique.
- Phosphate de codéine : antalgique central.

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 aiguës nociceptives.

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

LIEES AU 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 glycuconjugaison 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.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (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 30 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

LIEES A LA 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 principalement métabolisée par glucuronidation en codéine-6-glucuronide. Les voies mineures de métabolisation incluent :

- l'O-déméthylation entraînant la formation de morphine,
- la N-déméthylation entraînant la formation de norcodéine.

Ces 2 voies aboutissant à la formation de normorphine.

- La morphine et la norcodéine sont ensuite transformées en dérivés glycuconjugués.
- La codéine non modifiée et ses métabolites sont principalement excrétés par voie urinaire en 48 heures (84.4 +/-15.9 %).

Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10% de norcodéine, 50-70% de codéine. Près de 25 à 30% de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

- La O-déméthylation de la codéine en morphine est catalysée par le cytochrome P450 isozyme 2D6 (CYP2D6). Celui-ci montre un polymorphisme génétique pouvant affecter l'efficacité et la toxicité de la codéine.

Ce polymorphisme aboutit à des phénotypes de métaboliseurs ultra-rapides, rapides ou lents.

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

Gélatine, acide stéarique, amidon de pomme de terre, povidone, crospovidone.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

12 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

16 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

20 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

80 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

100 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

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

- 34009 326 791 0 2 : 10 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium)
- 34009 326 792 7 0 : 12 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium)
- 34009 332 207 5 4 : 16 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 326 793 3 1 : 20 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium).

- 34009 560 927 2 7 : 80 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 560 928 9 5 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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

Date de première autorisation : 06/12/1983

Date de dernier renouvellement : 15/12/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Août 2023/V1

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

OPELLA HEALTHCARE INTERNATIONAL SAS
1360 RUE EDOUARD BRANLY
14100 LISIEUX

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

amidon de pomme de terre	42,00 mg
povidone	15,50 mg
crospovidone	8,00 mg
acide stéarique	2,50 mg
Gélatine	2,00 mg

Pour un comprimé sécable de 490 mg.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable

Paracétamol/Codéine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Paracétamol 400,00 mg
Phosphate de codéine hémihydraté 20,00 mg
Quantité correspondant à codéine base 15,62 mg
Pour un comprimé sécable.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé sécable.

Boîte de 10, 12, 16, 20, 80, 100 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ce médicament contient du paracétamol et de la codéine. D'autres médicaments en contiennent. Ne les associez pas, afin de ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée (se référer à la rubrique « Comment prendre CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable ? »)



SURDOSAGE = DANGER

Ne pas prendre un autre médicament
contenant du paracétamol

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

Exploitant

OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Réservé à l'adulte et à l'adolescent à partir de 12 ans

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) doit être conforme à l'arrêté d'application prévu au même article.



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquettes

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable

Paracétamol / Codéine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable

Paracétamol / Codéine

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable ?
3. Comment prendre CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : ANTALGIQUE PERIPHERIQUE / ANALGESIQUE OPIOIDE

Code ATC : N02BE51.

N : système nerveux central.

Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'adolescent à partir de 12 ans.

Ce médicament contient du paracétamol et de la codéine : c'est un antalgique (il calme la douleur).

La codéine appartient à un groupe de médicaments appelés les antalgiques opioïdes qui agissent pour soulager la douleur. Elle peut être utilisée seule ou en association avec d'autres antalgiques comme le paracétamol.

Ce médicament peut être utilisé chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans sur une courte durée pour des douleurs modérées non soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène utilisés seuls.

Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable ?

Ne prenez jamais CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable :

- chez les enfants de moins de 12 ans,
- si vous êtes allergique au paracétamol et/ou à la codéine, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous avez une maladie grave du foie,
- si vous avez des difficultés pour respirer (insuffisance respiratoire),
- si vous avez de l'asthme,

- si vous allaitez (voir « Grossesse et Allaitement »),
- pour soulager la douleur chez l'enfant et l'adolescent (0 - 18 ans) après ablation des amygdales ou des végétations dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil,
- si vous savez que vous êtes un métaboliseur ultra-rapide de la codéine en morphine,
- si vous êtes traité par un médicament contenant de l'oxybate de sodium (médicament pour les troubles du sommeil).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable.

Mises en garde spéciales

Ce médicament contient du paracétamol et de la codéine.

D'autres médicaments en contiennent. Ne les associez pas afin de ne pas dépasser les doses maximales conseillées (voir posologie et mode d'administration).

Des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés avec la codéine, en particulier chez l'adulte et le jeune adulte, mais également chez l'adolescent, à des fins récréatives et/ou chez des patients ayant des antécédents d'abus et/ou de dépendance à une substance (alcool, médicament ou autre).

Soyez attentif à tout signe évoquant un usage abusif ou une dépendance à ce traitement.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable :

- Si vous êtes ou avez déjà été dépendant aux opioïdes, à l'alcool, à des médicaments délivrés sur ordonnance ou à des substances illicites.
- Si les troubles persistent au bout de 3 jours et/ou en cas de survenue de tout autre signe après la prise du médicament.
- La prise régulière et prolongée de codéine (une des substances actives de ce médicament) peut entraîner une addiction et un mésusage donnant lieu à un surdosage pouvant entraîner le décès. Ne prenez pas ce médicament plus longtemps que nécessaire. Ne donnez pas ce médicament à une autre personne.

Ne pas dépasser les posologies indiquées et consulter rapidement le médecin en cas de surdosage accidentel.

La codéine est transformée en morphine dans le foie par une enzyme. La morphine est la substance qui soulage la douleur. Certaines personnes ont un taux d'enzyme variable et cela peut les affecter de différente manière. Pour certaines personnes, la morphine n'est pas produite ou produite en petite quantité, et ne soulagera pas assez la douleur. Pour d'autres, une quantité importante de morphine est produite pouvant être à l'origine d'effets indésirables graves. Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, vous devez arrêter ce médicament et demander immédiatement l'avis de votre médecin : respiration lente ou superficielle, confusion, somnolence, rétrécissement de la pupille, constipation, manque d'appétit ou si vous ne vous sentez pas bien.

Demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable si vous êtes traité par un médicament de la famille des benzodiazépines.

Précautions d'emploi

La prise de paracétamol peut entraîner des troubles de fonctionnement du foie.

Vous devez demander l'avis de votre médecin avant de prendre ce médicament :

- si vous pesez moins de 50 kg,
- si vous avez une maladie du foie ou une maladie grave des reins,
- si vous êtes atteints d'une maladie respiratoire (dont l'asthme),
- si vous avez un encombrement bronchique (toux avec crachats),
- si vous buvez fréquemment de l'alcool ou que vous avez arrêté de boire de l'alcool récemment,
- si vous souffrez de déshydratation,
- si vous souffrez par exemple de malnutrition chronique, si vous êtes en période de jeûne, si vous avez perdu beaucoup de poids récemment, si vous avez plus de 75 ans ou si vous avez plus de 65 ans et que vous présentez des maladies de longue durée, si vous êtes atteints du virus du

SIDA ou d'une hépatite virale chronique, si vous souffrez de mucoviscidose (maladie génétique et héréditaire caractérisée notamment par des infections respiratoires graves), ou encore si vous êtes atteints de la maladie de Gilbert (maladie héréditaire associée à une augmentation du taux de bilirubine dans le sang),

- si vous présentez une allergie à l'aspirine et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens,
- si vous avez subi une opération de la vésicule biliaire,
- si vous souffrez d'hypertension intra crânienne.

Risques concernant la prise concomitante d'alcool

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

En cas de sevrage récent d'un alcoolisme chronique, le risque d'atteinte hépatique est majoré.

Risques concernant la prise concomitante de benzodiazépines

La prise concomitante de CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable et de benzodiazépines peut entraîner une sédation, une diminution des fonctions respiratoires (dépression respiratoire), un coma et le décès. Si vous prenez en même temps CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable et des benzodiazépines, votre médecin portera une attention particulière à la survenue d'une sédation et d'une dépression respiratoire.

En cas d'hépatite virale aiguë, arrêtez de prendre ce traitement et consultez un médecin.

Si vous souffrez d'hypertension artérielle, ce médicament risque de l'augmenter.

Enfants et adolescents

La prise de CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans.

Utilisation chez les enfants et les adolescents après une chirurgie :

La codéine ne doit pas être utilisée après ablation des amygdales ou des végétations dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Utilisation chez les enfants avec des problèmes respiratoires :

La codéine n'est pas recommandée chez les enfants avec des problèmes respiratoires car les symptômes de toxicité de la morphine sont aggravés chez ces enfants.

EN CAS DE DOUTE NE PAS HÉSITER À DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MÉDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Autres médicaments et CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ce médicament contient du paracétamol et de la codéine. D'autres médicaments en contiennent. Ne les associez pas, afin de ne pas dépasser les doses maximales recommandées (se référer à la rubrique « Comment prendre CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable ? »).

Si vous devez prendre d'autres médicaments contenant du paracétamol et/ou de la codéine, parlez-en d'abord à votre médecin ou votre pharmacien.

Ce médicament doit être évité avec :

- Les médicaments contre la douleur : les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) les morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène) et avec les médicaments contenant de l'alcool.
- Si vous suivez un traitement anticoagulant par voie orale (par warfarine ou antivitamine K), la prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/jour) pendant plus de 4 jours nécessite une surveillance renforcée des examens biologiques dont notamment de l'INR. Dans ce cas, consultez votre médecin.

Signalez que vous prenez ce médicament si votre médecin vous prescrit un dosage du taux d'acide urique dans le sang.

Si vous prenez CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable en association avec des benzodiazépines, cela peut augmenter le risque de sédation, de diminution des fonctions respiratoires (dépression respiratoire), de coma et de décès. La dose et la durée du traitement concomitant seront limitées.

Certains médicaments tels que la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine, le bupropion, le cinacalcet, la méthadone et la rifampicine peuvent diminuer l'efficacité de la codéine et provoquer un syndrome de sevrage. Informez votre médecin si vous prenez tout autre médicament, il pourra ajuster la dose si nécessaire.

Si vous prenez de la flucloxacilline (antibiotique), il existe un risque grave d'anomalie sanguine et plasmatique (acidose métabolique à trou anionique élevé) qui doit faire l'objet d'un traitement urgent et qui peut survenir notamment en cas d'insuffisance rénale sévère, de septicémie (lorsque des bactéries et leurs toxines circulent dans le sang entraînant des lésions aux organes), de malnutrition, d'alcoolisme chronique, et si les doses quotidiennes maximales de paracétamol sont utilisées.

CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable avec de l'alcool

Eviter la prise de boisson alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Grossesse, Allaitement et Fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Au besoin, ce médicament peut être utilisé pendant la grossesse aux doses recommandées par votre médecin. **Vous devez utiliser la dose la plus faible possible qui permette de soulager la douleur et la prendre pendant la durée la plus courte possible. Contactez votre médecin si la douleur ne diminue pas ou si vous devez prendre le médicament plus fréquemment. En fin de grossesse**, la prise de codéine peut entraîner une toxicité chez le nouveau-né.

Par conséquent, il convient de toujours demander l'avis de votre médecin avant de prendre ce médicament et de ne jamais dépasser la dose recommandée.

Allaitement

Ne prenez pas ce médicament si vous allaitez car il contient de la codéine. La codéine et la morphine (issue de la codéine) passent dans le lait maternel.

La codéine administrée même aux doses recommandées chez les femmes qui allaitent peut mettre en jeu le pronostic vital du nourrisson.

Fertilité

Il est possible que le paracétamol puisse altérer la fertilité des femmes, de façon réversible à l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence dus à la présence de codéine dans ce médicament. Ce phénomène s'atténue après plusieurs prises ; il peut être utile de commencer le traitement le soir. Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées.

3. COMMENT PRENDRE CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

Réservé à l'adulte et à l'adolescent à partir de 12 ans.

La posologie sera déterminée par votre médecin, selon l'intensité de la douleur ; la dose efficace la plus faible doit généralement être utilisée, pour la durée la plus courte possible.

La durée de traitement avec ce médicament ne doit pas dépasser 3 jours. Si la douleur n'est pas soulagée après 3 jours, demandez l'avis de votre médecin.

Se conformer strictement à la prescription médicale.

Des prises régulières permettent d'éviter que la douleur ne revienne. Se conformer strictement à la prescription médicale.

Pour éviter un risque de surdosage, vérifiez l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris pour les médicaments obtenus sans ordonnance.

Chez l'adulte

1 comprimé, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures. Eventuellement, prendre 2 comprimés en une prise en cas de douleur intense, **sans dépasser 6 comprimés par jour**.

Chez l'enfant et l'adolescent

Enfants âgés de moins de 12 ans

CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans, du fait du risque de problèmes respiratoires sévères.

Adolescents âgés de plus de 12 ans

Il est impératif de respecter la posologie, qui dépend du poids de l'adolescent ; les âges sont mentionnés à titre d'information. Elle sera déterminée par votre médecin en fonction du poids et de l'intensité de la douleur.

Les adolescents âgés de plus de 12 ans doivent prendre :

- **Poids entre 31 à 50 kg** (environ 12 à 15 ans) : 1 comprimé toutes les 6 heures, si besoin. Ne prenez **jamais PLUS DE 4 comprimés par 24 heures**.
- **Poids supérieur à 50 kg** (à partir d'environ 15 ans) : 1 comprimé toutes les 6 heures, si besoin. Eventuellement, prendre 2 comprimés en une prise en cas de douleur intense. Ne prenez **jamais plus de 6 comprimés par 24 heures**.

Sujet âgé

La posologie initiale est habituellement diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte. Votre médecin pourra éventuellement augmenter la posologie en fonction de votre tolérance et de vos besoins.

Patients insuffisants rénaux

En cas de maladie des reins (insuffisance rénale), il existe un risque d'accumulation de codéine et de paracétamol. En conséquence, votre médecin peut être amené à diminuer la posologie. L'intervalle entre deux prises doit être au minimum de 8 heures.

Chez un enfant insuffisant rénal, une surveillance rapprochée doit être mise en place. En cas de signes qui vous paraissent inhabituels (par exemple somnolence, ou difficultés à respirer), contactez un médecin.

Autres situations particulières :

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

- si vous pesez moins de 50 kg,
- si vous avez une maladie du foie ou une maladie grave des reins,
- si vous buvez fréquemment de l'alcool ou que vous avez arrêté de boire de l'alcool récemment,
- si vous souffrez de déshydratation,
- si vous souffrez par exemple de malnutrition chronique, si vous êtes en période de jeûne, si vous avez perdu beaucoup de poids récemment, si vous avez plus de 75 ans ou si vous avez plus de 65 ans et que vous présentez des maladies de longue durée, si vous êtes atteints du virus du SIDA ou d'une hépatite virale chronique, si vous souffrez de mucoviscidose (maladie génétique et héréditaire caractérisée notamment par des infections respiratoires graves), ou encore si vous êtes atteints de la maladie de Gilbert (maladie héréditaire associée à une augmentation du taux de bilirubine dans le sang)

Doses maximales recommandées

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifiez l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris pour les médicaments obtenus sans ordonnance,
- **ne dépassez jamais les doses maximales recommandées** (sauf avis médical) en tenant compte de tous les médicaments contenant du paracétamol dans leur formule.

Si vous avez l'impression que l'effet de CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Mode et voie d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés tels quels avec un grand verre d'eau.

Les comprimés sont sécables, c'est-à-dire que vous pouvez les couper en 2 parts égales.

Si vous avez pris ou donné plus de CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable que vous n'auriez dû

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien ou les urgences médicales.

Les principaux signes de surdosage en codéine sont la somnolence et des difficultés respiratoires.

Le surdosage en paracétamol peut être à l'origine d'une maladie du foie (insuffisance hépatique), d'un saignement gastro-intestinal, d'une maladie du cerveau (encéphalopathie), d'un coma, voire le décès, et notamment chez les populations plus à risque telles que les jeunes enfants, les personnes âgées et dans certaines situations (maladie du foie, alcoolisme, malnutrition chronique).

Dans les 24 premières heures, les principaux symptômes d'intoxication sont : nausées, vomissements, perte d'appétit, douleurs abdominales, pâleur.

Le surdosage en paracétamol peut également entraîner : une atteinte du pancréas (pancréatite), une maladie des reins (insuffisance rénale aiguë), et un problème de sang dans lequel les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes sont tous réduits en nombre ce qui entraîne :

- la fatigue, à court de souffle et pâleur ;
- infections fréquentes telles que de la fièvre, des sévères frissons, des maux de gorge ou des ulcères de la bouche ;
- une tendance à saigner ou à présenter des ecchymoses spontanées, des saignements de nez.

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre ou de donner CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre. Poursuivez le traitement conformément à la prescription médicale.

Si vous arrêtez de prendre CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable

En cas de traitement prolongé, l'arrêt brutal de ce médicament peut entraîner un syndrome de sevrage.

SI VOUS AVEZ D'AUTRES QUESTIONS SUR L'UTILISATION DE CE MEDICAMENT, DEMANDEZ PLUS D'INFORMATIONS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Liés à la présence de paracétamol

- Rarement, une réaction allergique peut survenir : boutons et/ou des rougeurs sur la peau, urticaire, brusque gonflement du visage et du cou pouvant entraîner une difficulté à respirer (œdème de Quincke), malaise brutal avec baisse importante de la pression artérielle (choc anaphylactique).
Si une allergie survient, vous devez immédiatement arrêter de prendre ce médicament et consulter rapidement votre médecin. À l'avenir, vous ne devrez plus jamais prendre de médicaments contenant du paracétamol.
- De très rares cas d'effets indésirables cutanés graves ont été rapportés.
- Exceptionnellement, ce médicament peut diminuer le nombre de certaines cellules du sang : globules blancs (leucopénie, neutropénie), plaquettes (thrombopénie) pouvant se manifester par des saignements du nez ou des gencives. Dans ce cas, consultez un médecin.
- Autres effets indésirables possibles (dont la fréquence ne peut être estimée sur la base de données disponibles) : troubles du fonctionnement du foie, excès d'acide dans le sang causé par un excès d'acide pyroglutamique dû à un faible taux de glutathion, diminution importante de certains globules blancs pouvant provoquer des infections graves (agranulocytose), destruction des globules rouges dans le sang (anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase), éruption cutanée en plaques rouges arrondies avec sensation de brûlure, laissant des tâches colorées et pouvant apparaître aux mêmes endroits en

cas de reprise du médicament (érythème pigmenté fixe), douleur localisée dans la poitrine qui peut irradier vers l'épaule gauche et la mâchoire d'origine allergique (syndrome de Kounis), difficulté à respirer (bronchospasme), Dans ce cas, consultez un médecin.

Liés à la présence de codéine

Possibilité de :

- sensation d'endormissement, euphorie, trouble de l'humeur,
- rétrécissement de la pupille, difficulté à uriner,
- réactions d'hypersensibilité (démangeaison, urticaire, éruption cutanée étendue),
- constipation, nausées, vomissements,
- somnolence, états vertigineux,
- gênes respiratoires,
- douleurs abdominales en particulier chez les patients cholécystectomisés (sans vésicule biliaire),
- de très rares atteintes du pancréas,
- abus, dépendance, syndrome de sevrage en cas d'utilisation prolongée,
- syndrome de sevrage chez le nouveau-né exposé en chronique in-utero.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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/>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable après la date de péremption mentionnée sur l'emballage.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable

- Les substances actives sont :

Paracétamol.....	400,00 mg
Phosphate de codéine hémihydraté	20,00 mg
Quantité correspondant à codéine base.....	15,62 mg

Pour un comprimé sécable.

- Les autres composants sont : gélatine, acide stéarique, amidon de pomme de terre, povidone, crospovidone.

Qu'est-ce que CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimés sécable.

Boîte de 10, 12, 16, 20, 80, 100 comprimés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS**

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché**OPELLA HEALTHCARE FRANCE SAS**

82 AVENUE RASPAIL

94250 GENTILLY

Fabricant**OPELLA HEALTHCARE INTERNATIONAL SAS**

1360 RUE EDOUARD BRANLY

14100 LISIEUX

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).