ANSM - Mis à jour le : 01/07/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PARACETAMOL/CAFEINE/CODEINE BIOGARAN 400 mg/50 mg/20 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol .....400,00 mg
Caféine anhydre.....50,00 mg
Phosphate de codéine hémihydraté.....20,00 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : ce médicament contient 60 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Ce médicament se présente sous forme d'une gélule de taille n°0 avec une coiffe de couleur bleue opaque et un corps de couleur rouge opaque.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

PARACETAMOL/CAFEINE/CODEINE BIOGARAN est indiqué chez les patients âgés de plus de 18 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

Durée du traitement

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.

La durée du traitement doit être aussi courte que possible, et si aucun soulagement efficace de la douleur n'est obtenu, il convient de conseiller aux patients/aidants de consulter un médecin.

Adultes

1 gélule, à renouveler si nécessaire au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 gélules en cas de douleur intense **sans dépasser 6 gélules par jour**.

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

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

Population pédiatrique

Enfants âgés de moins de 12 ans

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

Enfants âgés de moins de 18 ans

PARACETAMOL/CAFEINE/CODEINE BIOGARAN n’est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Populations particulières

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

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

- l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures,
- une réduction de la dose doit être envisagée.

Autres

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

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

- déshydratation.

Doses maximales recommandées

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

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

La dose totale quotidienne maximale de **paracétamol** ne doit pas excéder **4 g par jour chez l'adulte de plus de 50 kg** (voir rubrique 4.9).

Fréquence d'administration

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

- chez l'adulte, elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules sont à avaler telles quelles avec un verre d'eau.

Objectifs et arrêt du traitement

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

4.3. Contre-indications

- Enfant de moins de 12 ans.

- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Liées au paracétamol :

- Hypersensibilité au paracétamol

- Insuffisance hépatocellulaire sévère.

Liées à la codéine :

- Hypersensibilité à la codéine

- Chez les patients asthmatiques et insuffisants respiratoires, quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.

- Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).

- Chez tous les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, en raison de l'augmentation du risque d'évènement indésirable grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

- Chez les patients connus pour être des métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides (voir rubrique 4.4).

- Traitement concomitant par l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.5)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciale

Pour éviter un risque de surdosage :

- vérifier l'absence de codéine et de paracétamol dans la composition d'autres médicaments, y compris si ce sont des médicaments obtenus sans prescription.

- respecter les doses maximales recommandées (voir rubrique 4.2).

Troubles hépatobiliaires

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

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

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

Avant d'initier un traitement par PARACETAMOL/CAFEINE/CODEINE BIOGARAN et pendant celui-ci, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2).

Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes de trouble lié à l'usage d'opioïdes. Si ces signes apparaissent, il convient de conseiller aux

patients de contacter son médecin.

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

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

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

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

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

Troubles respiratoires liés au sommeil

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

Précautions d'emploi

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

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

Liées au paracétamol

Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :

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

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

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

Liées à la codéine

L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée en raison de la présence de codéine.

En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.

En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi.

Métabolisme CYP2D6 :

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

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

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

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

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

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

Utilisation en post-opératoire chez les enfants

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

Enfants présentant une fonction respiratoire altérée

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

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

LIES AU PARACETAMOL

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamines K

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

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

+ Flucloxacilline

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 examens paracliniques

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

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

LIEES A LA CODEINE

Association contre-indiquée

+ Oxybate de sodium

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

Associations déconseillées

+ Alcool

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

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

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

+ Agonistes-antagonistes morphiniques : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine.

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

+ Morphiniques antagonistes partiels

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte

+ Barbituriques, benzodiazépines, autres dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution)

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

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

Majoration de la dépression centrale.

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

+ Gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline)

L'utilisation concomitante de PARACETAMOL/CAFEINE/CODEINE BIOGARAN avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou la mort (voir rubrique 4.4).

LIEES A LA CAFEINE

Associations déconseillées

+ Enoxacine

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, pouvant entraîner excitations et hallucinations, par diminution de son métabolisme hépatique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Dipyridamole

Avec le dipyridamole par voie injectable : réduction de l'effet vasodilatateur du dipyridamole par la caféine.

Interrompre un traitement à base de caféine au moins 5 jours avant une imagerie myocardique avec le dipyridamole et éviter la consommation de café, thé, chocolat ou cola dans les 24 heures qui précèdent le test.

+ Stiripentol

Augmentation possible des concentrations plasmatiques de la caféine, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de caféine.

Associations à prendre en compte

+ Ciprofloxacine

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par diminution de son métabolisme hépatique.

+ Lithium

En cas d'arrêt brutal de la consommation de café ou de médicaments contenant de la caféine, risque d'augmentation de la lithémie.

+ Méxilétine

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par inhibition de son métabolisme hépatique par la méxilétine.

+ Norfloxacine

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par diminution du métabolisme hépatique de la caféine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse, si besoin, quel que soit le terme, à la dose efficace la plus faible, pendant la durée la plus courte et le moins fréquemment 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 fœtal/néonatale. Les études épidémiologiques consacrées au neurodéveloppement des enfants exposés au paracétamol *in utéro* produisent des résultats non concluants.

Lié à la codéine :

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

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

Allaitement

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

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

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

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

Fertilité

Lié au paracétamol :

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

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

Lié à la codéine :

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

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

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

4.8. Effets indésirables

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

Très fréquent (? 1/10)

Fréquent (? 1/100, 1/10)

Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)

Rare (? 1/10 000, 1/1000)

Très rare (1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

LIES AU PARACETAMOL

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rares : thrombopénie, leucopénie et neutropénie

Affections du système immunitaire

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : acidose métabolique à trou anionique élevé.

Description des effets indésirables sélectionnés

Acidose métabolique à trou anionique élevé

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rares : réactions cutanées sévères.

LIES A LA CODEINE

Affections du système immunitaire

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

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée : somnolence, états vertigineux.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

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

Affections gastro-intestinales

Fréquence indéterminée : constipation, nausées, vomissements, pancréatite.

Affections hépatobiliaires

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, dysfonctionnement du sphincter d'Oddi.

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée : abus. L'utilisation prolongée entraine 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).

LIES A LA CAFEINE

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

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée de PARACETAMOL/CAFEINE/CODEINE BIOGARAN peut entraîner une dépendance aux médicaments (pharmacodépendance), même aux doses thérapeutiques. Le risque de dépendance aux médicaments peut varier selon les facteurs de risque individuels du patient, la posologie et la durée du traitement par opioïdes (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

SURDOSAGE AU PARACETAMOL

Le risque d'une intoxication grave (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle) peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec une atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes

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

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte et 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

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

Conduite d'urgence

- Arrêter le traitement.
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial de paracétamol.
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie I.V. ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

SURDOSAGE EN CODEINE

Signes chez l'adulte :

Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, ralentissement respiratoire), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare).

Signes chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) :

Ralentissement de la fréquence respiratoire, pauses respiratoires, myosis, convulsions, signes d'histaminolibération : "bouffissure du visage", éruption urticarienne, collapsus, rétention urinaire.

Conduite d'urgence :

- Arrêter le traitement.
- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : **AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES, code ATC : N02BE51**.

Association de trois principes actifs :

- paracétamol : antalgique, antipyrétique. Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.
- codéine phosphate hémihydraté : antalgique opioïde central.
- caféine : stimulant central.

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

Codéine

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

PARACETAMOL

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P 450, est la formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétyl benzoquinone imine), qui dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Elimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90% de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %).

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques

Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.

Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

CODEINE

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

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

CAFEINE

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Lié au paracétamol :

Les études précliniques de génotoxicité, de toxicité à dose répétée, de reprotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme aux doses thérapeutiques.

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

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.

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

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, bleu patenté V, dioxyde de titane (E171), rouge allura AC (E129), jaune de quinoléine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 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

6, 10, 12 ou 18 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 301 884 4 6 : 6 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 301 884 6 0 : 10 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 301 884 7 7 : 12 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 301 884 8 4 : 18 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.

Prescription limitée à 12 semaines.