

## ANNEXE I

### RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg, comprimé

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

#### 4. DONNÉES CLINIQUES

##### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.

##### 4.2 Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte (à partir de 15 ans).

###### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un verre d'eau.

###### Posologie

###### **Adulte à partir de 15 ans :**

La posologie est de 1 comprimé, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, ou éventuellement 2 comprimés en cas de douleur intense **sans dépasser 4 comprimés par jour**. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 4 comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 6 comprimés par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises.

Doses maximales recommandées : voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi.

Les prises doivent être espacées de préférence de 6 heures et au minimum de 4 heures.

Sujet âgé : la posologie initiale sera 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.

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.

##### 4.3 Contre-indications

Enfant de moins de 15 ans.

###### LIEES AU PARACETAMOL

- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants,
- insuffisance hépatocellulaire.

### **LIEES A LA CODEINE**

- la codéine est contre-indiquée chez les insuffisants respiratoires quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires ;
- asthme ;
- hypersensibilité à la codéine ;
- au cours de l'allaitement en dehors d'une prise ponctuelle (voir rubrique 4.6 Grossesse et Allaitement).

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

### **Mises en garde**

Ce médicament contient du paracétamol. Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments. Chez l'adulte de plus de 50 kg, LA DOSE TOTALE DE PARACETAMOL NE DOIT PAS EXCÉDER 4 GRAMMES PAR JOUR (voir rubrique 4.9 surdosage).

L'usage prolongé de fortes doses de codéine peut conduire à un état de dépendance.

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

Ce produit contient des sulfites et un colorant, la laque aluminique jaune orangé S (E110), pouvant entraîner des réactions de type allergique, réactions anaphylactiques ou bronchospasme, chez les patients prédisposés, principalement ceux ayant des antécédents d'asthme ou d'allergie.

### **Précautions d'emploi**

#### **LIEES A LA PRESENCE DE CODEINE**

- 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 ;
- 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, et l'augmenter éventuellement secondairement en fonction de la tolérance et des besoins.

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

### **LIEES AU PARACETAMOL**

#### **Interaction nécessitant une précaution d'emploi**

##### **+ Anticoagulants oraux**

Risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

### **Interactions avec les examens paracliniques**

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

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

### **LIEES A LA CODEINE**

#### **Associations déconseillées**

##### **+ 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.

##### **+ Alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.

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.

##### **+ Naltrexone**

Risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.

#### **Associations à prendre en compte**

**+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanyl, sufentanyl, tramadol), antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphines vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines, barbituriques, méthadone**

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

**+ Autres médicaments sédatifs : 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.

## **4.6 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, mais son utilisation chronique doit être évitée.

En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques 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).

### **Données concernant le paracétamol**

En clinique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique

lié à l'utilisation aux posologies usuelles du paracétamol.

#### Données concernant 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**

Le paracétamol et la codéine passent dans le lait maternel.

Quelques cas d'hypotonie et de pauses respiratoires ont été décrits chez des nourrissons, après ingestion par les mères de codéine à doses supra-thérapeutiques.

En conséquence, en dehors d'une prise ponctuelle, ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

#### **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**

##### **LIES AU PARACETAMOL**

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

##### **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 plus modérés.  
Possibilité de :
  - sédation, euphorie, dysphorie,
  - myosis, rétention urinaire,
  - réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash),
  - constipation, nausées, vomissements,
  - somnolence, états vertigineux,
  - bronchospasme, dépression respiratoires (voir rubrique 4.3 Contre-indications),
  - syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.
- Aux doses suprathérapeutiques : il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

## 4.9 Surdosage

### **SYMPTOMES DE SURDOSAGE AU PARACETAMOL :**

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) où elle peut être mortelle.

### **Symptomatologie**

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 chez l'enfant en une seule prise, 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 à tenir**

- 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 IV ou voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

### **SYMPTOMES DE 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 :

- Assistance respiratoire.
- Administration de naloxone.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

ANTALGIQUE PÉRIPHÉRIQUE.

ANALGESIQUE OPIOÏDE.

Code ATC : N02BE51

N : système nerveux central.

- paracétamol : antalgique - antipyrétique,
- phosphate de codéine : antalgique 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.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le paracétamol, la codéine et ses sels 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.

#### Métabolisme

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 P450, 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 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 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

### CODEINE

#### Absorption

- La codéine est absorbée assez rapidement au niveau intestinal.

#### Distribution

- La concentration plasmatique maximale est atteinte en 60 minutes.
- Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte)

#### Métabolisme / Elimination

- La codéine et ses sels sont métabolisés au niveau du foie et sont excrétés par voie urinaire sous forme inactive composée essentiellement de dérivés glycuconjugués. Ils ont peu d'affinité pour les récepteurs opioïdes.
- La codéine et ses sels traversent le placenta et diffusent dans le lait maternel.

## 5.3 Données de sécurité précliniques

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Incompatibilités**

### **6.2 Durée de conservation**

### **6.3 Précautions particulières de conservation**

### **6.4 Nature et contenance du récipient**

### **6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

## **7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

## **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

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

### **PIERRE FABRE MEDICAMENT**

45 place Abel Gance  
92100 BOULOGNE

## **10. DATE D'APPROBATION/REVISION**



**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE**

**DENOMINATION**

KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg, comprimé

**COMPOSITION QUALITATIVE**

**COMPOSITION QUANTITATIVE**

**FORME PHARMACEUTIQUE**

**LISTE DES EXCIPIENTS AYANT UN EFFET NOTOIRE**

Laque aluminique de jaune orangé S (E110).  
Métabisulfite de sodium (E223).

**INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

**MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale

**NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS**

**MISES EN GARDE SPECIALES**

Lire attentivement la notice avant utilisation.

**PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS**

**NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT**

**MÉDICAMENT AUTORISÉ N°**

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I.

**NUMÉRO DE LOT DE FABRICATION**

**DATE LIMITE D'UTILISATION**

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.**

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.