

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 26/06/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MIGRALGINE, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Paracétamol.....	400,0 mg
Caféine.....	62,5 mg
Phosphate de codéine hémihydrate.....	20,0 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE.

Voie orale.

Les gélules sont à avaler telles quelles avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

Posologie

La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures.

1 gélule, à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures, ou éventuellement 2 gélules par prise en cas de douleur sévère, sans dépasser 6 gélules par jour.

MIGRALGINE, gélule doit être administré à la dose minimale efficace durant une période la plus courte possible.

Doses maximales recommandées : voir rubrique 4.4.

Fréquence d'administration

- En raison de la présence de caféine, éviter toute prise en fin de journée,
- Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre,
- Les prises doivent être espacées de 4 heures au minimum.

Insuffisance rénale

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. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour.

4.3. Contre-indications

- Enfant de moins de 15 ans.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

LIEES AU PARACETAMOL

- Insuffisance hépatocellulaire.

LIEES A LA CODEINE

- Insuffisants respiratoires quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire, en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires.
- Métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 qui transforment la codéine en son métabolite actif plus rapidement et plus complètement que d'autres personnes. Ces personnes peuvent éprouver des signes de surdosage / toxicité, y compris des symptômes tels que somnolence extrême, confusion ou respiration superficielle, qui peut être mortelle (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 – Métabolisme).
- Au cours de l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Attention, ce médicament n'est pas un traitement de la migraine, ni des céphalées.

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).

L'usage prolongé et/ou l'utilisation de fortes doses de codéine peut conduire à un état de dépendance psychologique et physique ou à des problèmes de tolérance.

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

La posologie quotidienne maximale recommandée est de 120 mg de codéine.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires graves).

Compte-tenu de la variabilité génétique du CYP2D6, la capacité de chaque individu à métaboliser la codéine peut varier.

Même des doses thérapeutiques peuvent entraîner une augmentation de la formation du métabolite actif de la codéine (morphine) induisant un tableau clinique d'intoxication morphinique : dépression respiratoire menaçant le pronostic vital voire fatale ou signes de surdosage (tels que somnolence extrême, confusion ou respiration superficielle) (voir rubrique 4.9).

Précautions d'emploi

L'excrétion du paracétamol et de ses métabolites s'effectue essentiellement dans les urines. En cas d'insuffisance rénale sévère, les prises devront être espacées d'au moins 8 heures.

Sujet âgé et insuffisant hépatique

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.

Les patients souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique doivent consulter un médecin avant de prendre ce médicament.

La codéine doit être utilisée avec prudence chez les patients à risque d'effets additifs des médicaments sur le SNC (voir rubrique 4.5), et chez les patients souffrant de troubles convulsifs, de blessures à la tête et en cas d'hypertension intracrânienne, car la codéine peut majorer l'importance de cette hypertension.

La codéine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une diminution de la réserve respiratoire, un asthme bronchique, un œdème pulmonaire, une maladie obstructive des voies respiratoires, une dépression respiratoire aiguë ou des troubles obstructifs de l'intestin et chez les patients à risque d'iléus paralytique.

Le traitement doit être interrompu et une intervention médicale rapide doit être pratiquée dès les premiers signes de toxicité de la codéine, dont des symptômes tels que somnolence extrême, confusion ou respiration superficielle, qui peuvent être mortels.

Prévention d'un surdosage de paracétamol : dépasser la dose recommandée (surdosage) peut causer des lésions hépatiques. En cas de surdosage, une intervention médicale rapide est essentielle chez les adultes comme chez les enfants, même en l'absence de signes ou symptômes apparents.

Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'une éruption cutanée ou tout autre signe d'hypersensibilité.

Ce médicament ne doit pas être pris en fin de journée en raison du risque d'insomnie lié à la présence de caféine.

Ce médicament est déconseillé avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine), la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool, l'oxybate de sodium, les morphiniques antagonistes partiels (nalméfène, naltrexone) ou l'énoxacine (voir rubrique 4.5).

Limiter l'utilisation d'autres médicaments, aliments et boissons contenant de la caféine.

Les personnes dépendantes à l'alcool doivent demander l'avis de leur médecin avant de prendre du paracétamol ou tout autre analgésique ou antipyrétique.

Ce produit est uniquement destiné à un usage à court terme. Ne pas le prendre de manière prolongée sans avis médical.

Si la douleur persiste ou s'aggrave, ou si de nouveaux symptômes apparaissent, arrêter de prendre ce médicament et consulter un médecin.

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

LIEES AU PARACETAMOL

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, warfarine)

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.

L'avis du médecin ou du pharmacien est nécessaire avant d'utiliser ce médicament si le patient est déjà traité par un anticoagulant, la warfarine ou d'autres dérivés coumariniques.

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 ou antitussif du morphinique, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

+ Alcool (boisson ou excipient)

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

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

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

+ Oxybate de sodium

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

+ Morphiniques antagonistes partiels (nalméfène, naltrexone)

Risque de diminution de l'effet antalgique.

Associations à prendre en compte

+ **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** (éthylmorphine), **benzodiazépines et apparentés, 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.

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 (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.

+ **Méxilétiline**

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

+ **Norfloxacine**

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'association de caféine, de codéine et de paracétamol ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel du traitement pour la mère l'emporte sur les risques possibles pour le développement du fœtus.

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 fœtotoxique 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.

Données concernant la caféine

Les études épidémiologiques ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif dû à la caféine. En fin de grossesse à fortes doses, la caféine est susceptible de provoquer une arythmie cardiaque fœtale ou néonatale. En conséquence, l'utilisation de la caféine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

Le paracétamol, la codéine et la caféine 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.

La codéine et son métabolite actif, la morphine, sont excrétés dans le lait maternel. Chez la plupart des femmes, la quantité de codéine sécrétée dans le lait est faible, mais certaines femmes métabolisent fortement la codéine, ce qui conduit à un taux plus élevé de morphine dans le sang maternel et également dans le lait. Dans ce cas, les femmes peuvent présenter des symptômes de surdosage, même à doses thérapeutiques usuelles (voir rubrique 4.9) : une somnolence prononcée, une confusion ou une dépression respiratoire. De même, les enfants allaités peuvent également présenter des symptômes évocateurs d'une toxicité néonatale potentiellement grave : somnolence, difficulté de succion, pauses (voire dépression) respiratoires et hypotonie. Une observation de décès chez un nourrisson a été rapportée.

L'association de caféine, de codéine et de paracétamol est contre-indiquée chez les femmes allaitantes.

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

L'attention des utilisateurs de machines et des conducteurs de véhicules est attirée sur les risques de somnolence liés à l'emploi de ce médicament.

La prudence est de mise lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Il n'existe pas d'études contrôlées contre placebo disponibles avec des données suffisantes sur les effets indésirables pour l'association caféine, codéine et paracétamol.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés chez ? 1% des sujets, lors d'essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo avec l'association de la codéine et du paracétamol : constipation, bouche sèche, nausées, vomissements, étourdissements, somnolence, hyperhidrose.

Données post-commercialisation

D'autres effets indésirables identifiés lors de l'utilisation post-commercialisation avec la codéine, le paracétamol, ou leur association ou avec l'association caféine - paracétamol sont présentés dans le tableau ci-dessous. Il n'existe pas de données post-commercialisation disponibles sur les effets indésirables liés à la caféine et à l'association caféine-codéine-paracétamol. Les fréquences sont définies selon la convention suivante :

Très fréquent (? 1/10)

Fréquent (?1/100, < 1/10)

Peu fréquent (? 1/1000, < 1/100)

Rare (? 1/10000, < 1/1000)

Très rare (< 1/10000)

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

Système organe	<u>Effets indésirables</u>
Fréquence	
<u>Affections cardiaques</u>	
<i>Fréquence indéterminée^a</i>	Tachycardie
<i>Très rare^b</i>	

Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Palpitations
<u>Affections gastro-intestinales</u>	
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Douleurs abdominales
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Dyspepsie
<u>Affections du système immunitaire</u>	
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Réaction anaphylactique
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Hypersensibilité
<u>Investigations</u>	
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Augmentation des transaminases†
<u>Affections du système nerveux</u>	
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Mal de tête
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Insomnie
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Sédation
<u>Affections psychiatriques</u>	
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Agitation
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Dépendance
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Syndrome de sevrage

Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Humeur euphorique
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Bronchospasme
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Dyspnée
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Dépression respiratoire
<u>Affections vasculaires</u>	
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Flush
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Angioœdème
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Prurit
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Eruption cutanée
Fréquence indéterminée ^a Très rare ^b	Urticaire

^a Basé sur des données issues des essais cliniques ou études épidémiologiques.

^b Basé sur des données de pharmacovigilance après commercialisation.

† faibles élévations des transaminases pouvant survenir chez certains patients à des doses thérapeutiques de paracétamol ; ces augmentations ne sont pas accompagnées d'une insuffisance hépatique et disparaissent habituellement au cours du traitement ou suite à l'arrêt du paracétamol.

AUTRES EFFETS LIES AU PARACETAMOL

- De très exceptionnels cas de thrombopénie, leucopénie et neutropénie ont été signalés.

AUTRES EFFETS 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 :

- dysphorie,
- myosis, rétention urinaire,
- constipation, nausées, vomissements,
- somnolence, états vertigineux,
- 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 supratherapeutiques : 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.

AUTRES EFFETS LIES A LA CAFEINE

Possibilité d'excitation.

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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

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) chez qui elle peut être mortelle.

Symptômes

Effets cliniques associés à un surdosage de paracétamol considérés comme prévus au vu du surdosage, y compris les événements mortels dus à une insuffisance hépatique fulminante ou de ses séquelles.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Anorexie.

Affections gastro-intestinales

Nausées, vomissements, inconfort abdominal. Les douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures mais peuvent ne pas apparaître jusqu'à 48 à 72 heures après l'ingestion.

Affections hépatobiliaires

Nécrose hépatique, insuffisance hépatique aiguë, ictère, hépatomégalie, sensibilité hépatique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Pâleur, hyperhidrose, malaise.

Investigations

Augmentation de la bilirubinémie, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de l'INR, augmentation du temps de prothrombine, augmentation du phosphate sanguin, augmentation du taux de lactate sanguin.

Les événements cliniques suivants sont des séquelles de l'insuffisance hépatique aiguë et peuvent être mortels. Si ces événements se produisent dans le cadre d'une insuffisance hépatique aiguë associée à un surdosage de paracétamol (adultes et adolescents : ? 12 ans d'âge : > 7,5 mg dans les 8 heures ; les enfants de < 12 ans : > 150 mg / kg dans les 8 heures), ils sont considérés comme attendus.

Infections et infestations

Septicémie, infection fongique, infection bactérienne.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Coagulation intravasculaire disséminée, coagulopathie, thrombocytopenie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypoglycémie, hypophosphatémie, acidose métabolique, acidose lactique.

Affections du système nerveux

Coma (dans le cadre d'une overdose massive au paracétamol ou d'une overdose à plusieurs substances), encéphalopathie, œdème cérébral.

Affections cardiaques

Cardiomyopathie.

Affections vasculaires

Hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Insuffisance respiratoire.

Affections gastro-intestinales

Pancréatite, hémorragie gastro-intestinale.

Affections du rein et des voies urinaires

Insuffisance rénale aiguë.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Défaillance de plusieurs organes.

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

- 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.

SYMPTOMES DE SURDOSAGE EN CODEINE

Symptômes chez l'adulte

Dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée), hypoxie, œdème cérébral, coma, stupeur, état confusionnel, convulsions, hypotension, somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, œdème pulmonaire (plus rare), iléus, myosis, insuffisance rénale.

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

Bradypnée, pauses respiratoires, myosis, agitation, convulsions, signes d'histamino-libération : flush et œdème du visage, éruption urticarienne, collapsus, rétention d'urine.

Conduite à tenir

Stimulation-ventilation assistée avant réanimation cardio-respiratoire en service spécialisé.

Traitement spécifique par la naloxone : mise en place d'une voie d'abord avec surveillance pendant le temps nécessaire à la disparition des symptômes.

SYMPTÔMES DE SURDOSAGE EN CAFÉINE

Les symptômes d'un surdosage aigu de caféine comprennent : douleurs abdominales, bouffées de chaleur, frissons, agitation, insomnie, irritabilité, perte d'appétit, faiblesse, tremblements, rigidité, vomissements, état de conscience modifié, hypertension suivie par une hypotension, tachycardie, tachypnée, diurèse, fièvre, délires, hallucinations, hypokaliémie, hyponatrémie, l'hyperglycémie, acidose métabolique, convulsions, rhabdomyolyse, arythmies supraventriculaires et ventriculaires.

Les symptômes de l'intoxication chronique à la caféine chronique ("caféinisme") incluent : irritabilité, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle, douleurs abdominales chroniques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTALGIQUE CENTRAL ET PERIPHERIQUE, code ATC : N02AA59.

Ce médicament est une association de 3 principes actifs :

- Paracétamol : antalgique périphérique, antipyrétique.

Le paracétamol est un antalgique à action centrale non-opiacé, non-salicylique. Le paracétamol a une activité analgésique / antipyrétique cliniquement prouvée, et on pense qu'il produit une analgésie par élévation du seuil de la douleur et qu'il est antipyrétique par action sur le centre thermorégulateur hypothalamique.

- Codéine phosphate hémihydratée : antalgique central.

La codéine est un analgésique opioïde et antitussif. La codéine est un médicament analgésique agissant sur les récepteurs μ -opiacés principalement via son métabolite actif la morphine, qui est formée presque exclusivement par l'enzyme cytochrome génétiquement polymorphe P450 2D6 (CYP2D6). La codéine se lie également faiblement aux récepteurs k, qui interviennent dans l'analgésie, le myosis et la sédation.

Les principaux effets de la codéine interviennent sur le système nerveux central. La codéine est un agoniste opiacé, dont l'affinité pour le récepteur opiacé est faible. Elle ressemble à la morphine par ses actions analgésique, antitussive et antidiarrhéique. L'efficacité de la codéine dans la douleur nociceptive aiguë a été démontrée, en particulier en combinaison avec d'autres analgésiques tels que le paracétamol.

- Caféine : stimulant central.

La caféine est un dérivé de méthylxanthine qui exerce probablement ses actions pharmacologiques primaires par antagonisme des récepteurs de l'adénosine. Les méthylxanthines, en tant que classe, ont une action à la fois centrale et périphérique, mais la caféine est connue pour produire des effets marqués du SNC. L'antagonisme sur les récepteurs de l'adénosine a pour effet une bronchodilatation, une libération de noradrénaline, et peut également expliquer les effets psychomoteurs de stimulants de la caféine. Ces effets stimulants, dans le SNC, sont impliqués dans la capacité de la caféine pour agir comme un adjuvant analgésique. À des concentrations élevées, les méthylxanthines, y compris la caféine, inhibent la phosphodiesterase (PDE), augmentant ainsi les niveaux intracellulaires d'AMPc.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le paracétamol, la codéine 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.

Bien que les concentrations maximales de paracétamol soient retardées lorsqu'il est administré avec de la nourriture, le degré d'absorption n'est pas affecté. Le paracétamol peut être pris indépendamment des heures de repas.

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 glycuconjugaion et la sulfoconjugaion. 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.

Le principal isoenzyme du cytochrome P450 impliqué in vivo semble être le CYP2E1, bien que le CYP1A2 et CYP3A4 aient été considérées comme voies mineures basées sur les données microsomales in vitro. Par la suite, il a été démontré une contribution négligeable in vivo des deux isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4.

Chez les adultes, la majorité du paracétamol est conjugué avec l'acide glucuronique et, dans une moindre mesure, avec du sulfate. Les métabolites dérivés du glucuronide, du sulfate, et du glutathion manquent d'activité biologique. Chez les prématurés, les nouveau-nés, les nourrissons et les jeunes, le conjugué de sulfate prédomine. Chez les adultes présentant une insuffisance hépatique de différents niveaux de gravité et de différentes étiologies, plusieurs études sur le métabolisme ont démontré que la biotransformation du paracétamol est similaire à celui des adultes en bonne santé, mais un peu plus lent. Surtout, l'administration quotidienne consécutive à 4 g par jour induit une glucuronidation (voie non toxique) chez des adultes sains et chez les insuffisants hépatiques, entraînant une augmentation de la clairance totale de paracétamol au fil du temps et une accumulation plasmatique limitée.

Élimination

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuconjuguée (45 à 60 %) et sulfoconjuguée (25 à 35 %), de thiols (10,5%) comme la cystéine et les métabolites de mercapturate, de catéchols (3-6%) qui sont excrétés dans les urines.

Moins de 5 % est éliminé sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination plasmatique est de 2 à 3 heures chez l'adulte et de 1,5 à 3 heures chez l'enfant. Il faut approximativement 1 heure de plus chez les nouveau-nés et chez les patients cirrhotiques.

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

Elle est assez rapidement absorbée au niveau intestinal : la concentration plasmatique maximale est atteinte en 60 minutes. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 3 heures. La codéine est métabolisée au niveau hépatique et excrétée par voie urinaire sous forme inactive composée essentiellement de dérivés glycuconjugués. Elle passe la barrière placentaire. Son passage dans le lait est faible en prise unique, mal connu en prises répétées.

CAFEINE

Elle est rapidement et complètement absorbée ; ses concentrations plasmatiques maximales sont en général atteintes en moins d'une heure après ingestion. 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 non clinique n'a été réalisée avec l'association caféine-codéine-paracétamol ni retrouvée dans la littérature.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre (Aérosil 200), lactose monohydraté (Lactose Fast Flo), distéarate de glycérol.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, indigotine (E 132), jaune de quinoléine (E 104), dioxyde de titane (E 171).

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 et à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

12 ou 18 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE FRANCE

1, RUE CAMILLE DESMOULINS

92130 ISSY-LES-MOULINEAUX

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

- CIP 34009 343 487 4 7 : 12 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- CIP 34009 343 488 0 8 : 18 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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.