

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sirupus Codeini Conformia, 2,62 mg/ml, sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : codéine en une concentration de 2,62mg/ml.

Excipients à effet notoire : 1 ml de sirop contient 22 mg d'éthanol (alcool) et 828 mg de saccharose (sucre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop – administration par voie orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la toux invalidante non productive. Le traitement doit être de courte durée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

1 cuillère à café (5 ml) contient \pm 13 mg de codéine base.

1 cuillère à soupe (15 ml) contient \pm 39 mg de codéine base.

Patients pédiatriques

Enfants âgés de moins de 12 ans:

La codéine est contre-indiquée chez les enfants âgés de moins de 12 ans (voir rubrique 4.3).

Enfants âgés de 12 à 18 ans:

L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les enfants âgés de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est altérée (voir rubrique 4.4).

Enfants âgés de 12 à 15 ans (\pm 37 – 54 kg):

1 mg/kg/jour ou 3 à 4 cuillères à café par jour à répartir en 3 – 4 prises, jusque maximum 250 μ g de codéine/kg toutes les 4 – 6 heures (max. 1,5 mg codéine/kg/jour).

Adultes

15 à 30 mg par prise, jusque 3 à 4 fois par jour, jusqu'à un maximum de 120 mg par jour.

Rem.: 2 cuillères à café contiennent environ 26 mg de codéine base.

Chez les personnes âgées et les patients souffrant d'insuffisance hépatique et rénale, la posologie doit être réduite proportionnellement ; par ex. jusqu'à 50% de la dose pour les adultes ; ensuite, adapter en fonction de l'effet escompté et de la tolérance.

Durée du traitement

Sirupus Codeini Conformia ne doit pas être utilisé plus longtemps que nécessaire. À défaut d'effet favorable, une évaluation clinique doit avoir lieu.

Résumé des caractéristiques du produit

Mode d'administration

Par voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la codéine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Asthme bronchique (la codéine peut entraîner une dépression respiratoire, alors que l'asthme bronchique se manifeste par des crises d'oppression thoracique, avec difficultés respiratoires et toux, s'accompagnant d'expectorations blanches visqueuses).
- Dans toute situation d'insuffisance respiratoire.
- Enfants âgés de moins de 12 ans, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- À défaut de l'effet antitussif escompté de cette préparation, il faut procéder à une réévaluation clinique afin d'exclure une pathologie sévère sous-jacente telle qu'un carcinome bronchique.
- Chez les personnes âgées et les patients souffrant d'insuffisance hépatique et rénale, la posologie doit être réduite proportionnellement ; par ex. jusqu'à 50% de la dose pour les adultes ; ensuite, adapter en fonction de l'effet escompté et de la tolérance.
- Affections hépatobiliaires: La codéine peut provoquer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter d'Oddi, ce qui augmente le risque de symptômes touchant les voies biliaires et de pancréatite. Par conséquent, la codéine doit être administrée avec prudence chez les patients atteints de pancréatite et de maladies des voies biliaires.
- En cas de diabète, il faut tenir compte de la teneur en sucre du sirop : 1 cuillère à café contient \pm 4 g de sucre et 1 cuillère à soupe \pm 12,5 g de sucre.
- En présence d'une hypertension à l'intérieur du cerveau et d'une rétention urinaire, une précaution particulière s'impose et il faut, si possible, éviter de prendre ce sirop.
- La toux productive, qui constitue un élément fondamental de la défense des voies respiratoires, doit être respectée.
- Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à un antitussif.
- Un ralentissement préexistant du transit intestinal peut être aggravé par la codéine.
- La prudence est de mise chez les patients hypersensibles à d'autres dérivés de l'opium.
- Tolérance et trouble de l'usage d'opioïdes (abus et dépendance)
Une tolérance, une dépendance physique et psychologique et des troubles liés à l'usage d'opioïdes (TUO) peuvent se développer en cas d'administration répétée d'opioïdes tels que Sirupus Codeini Conformia. L'utilisation répétée de Sirupus Codeini Conformia peut entraîner des TUO.
L'augmentation de la dose et l'allongement du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnelle de Sirupus Codeini Conformia peut entraîner un surdosage et/ou le décès du patient. Le risque de développer un TUO est accru chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris ceux liés à la consommation abusive d'alcool), chez les fumeurs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de troubles de santé mentale (par exemple dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).
Les patients doivent être informés des risques et des signes de TUO tels que présentés dans la notice. En cas d'apparition de ces signes, les patients doivent contacter leur médecin.
Pour les patients qui présentent des signes et symptômes de TUO et/ou manifestant des signes de consommation excessive de médicaments, un examen des opioïdes et des médicaments psychoactifs concomitants (tels que les benzodiazépines) et une consultation avec un spécialiste addictologue peuvent être nécessaires.
- Métabolisme par le CYP2D6:
La codéine est métabolisée en morphine, son métabolite actif, par le cytochrome CYP2D6 au niveau hépatique. En cas de déficit ou d'absence totale de cette enzyme, l'effet thérapeutique attendu ne sera pas obtenu. On estime que jusqu'à 7 % de la population caucasienne pourrait présenter ce déficit. Toutefois, si le patient est un métaboliseur important ou ultrarapide, le risque

Résumé des caractéristiques du produit

de survenue d'effets secondaires liés à la toxicité des opiacés est accru, même aux doses habituellement prescrites. Chez ces patients, le métabolisme de la codéine en morphine est plus rapide, ce qui entraîne des taux sériques de morphine plus élevés.

Les symptômes de la toxicité des opiacés comprennent : confusion mentale, somnolence, polypnée (respiration superficielle), myosis, nausées, vomissements, constipation et perte d'appétit. Dans les cas sévères, il peut survenir une défaillance circulatoire et respiratoire, pouvant engager le pronostic vital, avec une issue fatale rapportée dans de très rares cas.

Les estimations de la prévalence des métaboliseurs ultrarapides dans différentes populations sont résumées ci-dessous:

| Population | % de prévalence |
|--------------------|-----------------|
| Africain/Éthiopien | 29 % |
| Afro-américain | 3,4 % à 6,5 % |
| Asiatique | 1,2 % à 2 % |
| Caucasien | 3,6 % à 6,5 % |
| Grec | 6,0 % |
| Hongrois | 1,9 % |
| Européen du Nord | 1 % à 2 % |

- Troubles respiratoires liés au sommeil

Les opioïdes peuvent provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil, notamment l'apnée centrale du sommeil (ACS) et l'hypoxémie liée au sommeil. La consommation d'opioïdes augmente le risque d'ACS en fonction de la dose. Chez les patients atteints d'ACS, envisager une diminution de la dose totale d'opioïdes.

- Enfants dont la fonction respiratoire est altérée

L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les enfants dont la fonction respiratoire est altérée, y compris en cas de déficit neuromusculaire, d'affections cardiaques ou respiratoires sévères, d'infections des voies aériennes supérieures ou des poumons, de polytraumatisme ou d'interventions chirurgicales lourdes. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes liés à la toxicité de la morphine.

- Ce médicament contient 229 mg d'alcool (éthanol) par dose équivalent à 4 mg/kg par dose. La quantité en dose de ce médicament équivaut à moins de 6 ml de bière ou 3 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

- Ce sirop contient 8,34 g de saccharose par dose. La prudence est de rigueur chez les patients qui souffrent d'un diabète (diabète sucré). Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

- À une posologie normale, avec les anticholinergiques : potentialisation de l'effet antisécrétoire et constipant.

- En cas de prise concomitante d'alcool ou de sédatifs (anesthésiques, hypnotiques, antidépresseurs tricycliques, phénothiazines et antihistaminiques), l'effet sur le système nerveux central peut être renforcé (dépression respiratoire, sédation).

L'utilisation concomitante de Sirupus Codeini Conformia avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de codéine pendant les 3 premiers mois de la grossesse doit être évitée étant donné que l'on a fait mention de malformations respiratoires. La prise de doses élevées de codéine au cours du

Résumé des caractéristiques du produit

dernier mois de la grossesse est déconseillée en raison du risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Allaitement

La codéine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Aux doses thérapeutiques habituelles, la codéine et son métabolite actif passent très faiblement dans le lait maternel, ce qui *a priori*, n'expose pas le nourrisson allaité au risque de survenue d'effets indésirables. Toutefois, si la femme qui allaite est un métaboliseur ultrarapide des substrats du CYP2D6, des taux plus élevés du métabolite actif, la morphine, peuvent être présents dans le lait maternel ce qui peut, dans de très rares cas, entraîner des effets des opiacés qui peuvent être fatals pour le nourrisson allaité.

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

Les personnes qui doivent faire preuve d'une vigilance constante (par ex. pour la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine) doivent être informées que ce médicament peut causer de la confusion ou un effet calmant. Le risque d'apparition de ces effets indésirables augmente en outre en cas d'utilisation simultanée d'alcool et de substances qui dépriment le système nerveux central.

4.8 Effets indésirables

La constipation est l'effet indésirable le plus fréquent. À la posologie recommandée, une dépression respiratoire se manifeste dans de rares cas (tableau clinique : somnolence, myosis, respiration lente). Les autres effets possibles sont : nausées, vomissements, confusion, sécheresse buccale, rétention urinaire, vertiges et sédation, ...

L'utilisation prolongée de doses élevées de codéine a engendré une dépendance de type morphinique chez un nombre très restreint d'utilisateurs, ainsi qu'une dépression respiratoire et des convulsions (surtout chez les enfants).

La codéine induit moins d'euphorie et de sédation que la morphine.

Les symptômes de sevrage ne se manifestent pas aussi vite avec la codéine et sont plus modérés qu'avec la morphine.

Dans de rares cas, il se produit une réaction d'hypersensibilité (urticaire, prurit).

Dépendance aux médicaments : L'utilisation répétée de Sirupus Codeini Conformata peut conduire à une dépendance aux médicaments, même aux doses thérapeutiques. Le risque de dépendance aux médicaments peut varier en fonction des facteurs de risque individuels, de la posologie et de la durée du traitement par opioïdes du patient (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales: Pancréatite (fréquence : indéterminée).

Affections hépatobiliaires: Dysfonction du sphincter d'Oddi (fréquence : indéterminée).

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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes en cas d'utilisation de trop grandes quantités:

Des doses élevées de codéine induisent une dépression respiratoire et une hypotension, pouvant mener à des troubles de la circulation et à un coma.

De grandes quantités de codéine peuvent aussi induire un état d'excitation.

Résumé des caractéristiques du produit

La dose létale rapportée chez l'adulte est de 0,5 – 1,0 g de codéine, ce qui correspondrait à 250 – 500 g de sirop.

Chez l'enfant, la dose de 5 -15 mg/kg est généralement tolérée, mais peut induire une intoxication aiguë à la codéine, se traduisant par une somnolence, une ataxie, un myosis, des vomissements, une éruption cutanée, une urticaire et un gonflement du visage.

Chez l'enfant, on peut observer des convulsions.

Les doses toxiques varient considérablement d'une personne à l'autre et les utilisateurs réguliers peuvent supporter des doses plus élevées.

Mesures en cas d'utilisation de trop grandes quantités:

- Une hospitalisation est nécessaire à chaque prise de quantités dépassant les quantités normales
- Lavage d'estomac, administration de charbon actif et de laxatifs.
- Si nécessaire, mise sous respirateur artificiel.
- En antidote, on peut administrer de la naloxone : 0,4 – 2 mg i.v. toute les 2 à 3 minutes, si nécessaire, jusqu'à 10 mg.
Chez les enfants, la dose initiale de naloxone habituelle est de 10µ/kg de poids corporel i.v. suivie, si nécessaire, d'une dose plus élevée de 100µg/kg de poids corporel.
- En cas de convulsions, on administre du diazépam.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: *alcaloïdes de l'opium et dérivés*, Code ATC: *R05D A*

La codéine est un alcaloïde avec une structure de phénantrène, composant de l'opium. C'est un antitussif à action centrale et aux propriétés analgésiques modérées. Il renforce l'effet des analgésiques mineurs (acide acétylsalicylique, paracétamol, ...). Il peut induire une sédation, de même qu'une constipation et une dépression respiratoire. Pris l'estomac vide son effet débute environ après 15-30 minutes, est maximal après 1-2 heures et persiste pendant 3 à 4 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

- La résorption de la codéine du tractus gastro-intestinal est bonne. La biodisponibilité atteint 60% (phosphate, par voie orale).
- Après la prise de codéine, le pic de concentration plasmatique est atteint dans un délai de 1 à 2 heures.
- La codéine est métabolisée par O- et N-déméthylation dans le foie en métabolites actifs que sont la morphine et la norcodéine.
La codéine et ses métabolites sont excrétés presque complètement des reins sous forme inactive, pour ± 90% sous la forme de dérivés glucuroconjugés. Le part de chaque composant détectée dans l'urine est de 70% de codéine (libre + conjuguée), 10% de morphine (libre + conjuguée), 9% de norcodéine (libre + conjuguée) et moins de 4% de normorphine. Dans les 4 heures suivant l'administration, ± 55% de la dose administrée sont excrétés dans l'urine, et ce pourcentage peut atteindre jusqu'à ± 95% après 2 jours.
- La codéine se lie aux protéines plasmatiques (25%).
- La demi-vie plasmatique est de 3-4 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas de données disponibles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Résumé des caractéristiques du produit

Ethanol (96%), saccharose (sucre) et eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

La codéine est incompatible avec les iodures, bromures et sels des métaux lourds.

6.3 Durée de conservation

34 mois.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et à température ambiante (15°C – 25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage: flacon en verre de 1 litre et bidon en HDPE de 5 litres.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Conforma SA/NV
Zenderstraat 10
9070 Destelbergen
Belgique
Tél.: +32 (0)9 228 20 00
Fax: +32 (09) 228 22 62
e-mail: info@conforma.be

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

- BE168314 (1 litre)
- BE439537 (5 litres)

Mode de délivrance : médicament soumis à prescription médicale.

Médicament préfabriqué destiné à être utilisé par le pharmacien d'officine pour les préparations magistrales et officinales.

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

Date de la première autorisation: 23 février 1995

Résumé des caractéristiques du produit

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2026