

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bronchosedal Codeine 9,0 mg/10 ml sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phosphate de codéine hémihydraté 9,2 mg/10 ml, équivalent à 9,0 mg de phosphate de codéine pour 10 ml.

Excipients à effet notoire : saccharose (7950 mg/10 ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des affections des voies respiratoires qui s'accompagnent de toux. Lors d'une toux productive, il convient de préserver le processus d'élimination assuré par la toux.

Traitement symptomatique de la toux sèche gênante non productive telle qu'une toux irritative, la toux spastique, la coqueluche et les quintes de toux nocturnes.

Bronchosedal Codeine est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par Bronchosedal Codeine vise à réprimer les symptômes; l'utilisation doit donc rester limitée à une période aussi courte que possible et à une dose aussi faible que possible.

Population pédiatrique

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:

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).

Adolescents âgés de 12 à 18 ans

La dose habituelle par administration est de 10 ml (1 mesurette).

Cette dose peut être administrée 3 à 6 fois par jour.

Chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans, la dose maximale totale recommandée est de 60 ml par jour (54 mg), à prendre en doses séparées de maximum 20 ml (18 mg) sur une période de 24 heures.

Adultes

La dose habituelle par administration est de 15 ml (1 + ½ mesurette).

Cette dose peut être administrée 3 à 6 fois par jour.

Chez les adultes, la dose maximale totale recommandée est de 90 ml par jour (81 mg), à prendre en doses séparées de maximum 30 ml (27 mg) sur une période de 24 heures.

Patients âgés, patients atteints d'affections rénales et hépatiques

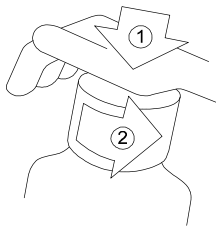
Chez ces patients, la dose doit être réduite (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Voie orale.

Chaque flacon de Bronchosedal Codeine comporte un bouchon-doseur gradué (avec indication de 2,5 ml, 5 ml et 10 ml).

Le flacon doit être ouvert comme suit : poussez sur le bouchon à visser en plastique tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (voir figure).



4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Bronchosedal Codeine est contre-indiqué :

- chez les patients souffrant d'œdème pulmonaire, d'une diminution de la réserve respiratoire et d'asthme bronchique.
- chez les enfants âgés de moins de 12 ans, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital.
- chez les femmes durant l'allaitement (voir rubrique 4.6).
- chez les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La codéine doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'affections obstructives des voies respiratoires (ou d'une obstruction des voies respiratoires supérieures), de dépression respiratoire aiguë, d'hypoxie ou d'hypercapnie, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire sévère.

L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'apnée centrale du sommeil de manière dose-dépendante. Conseillez aux patients d'informer leur médecin s'ils ont des antécédents de troubles respiratoires liés au sommeil ou s'ils présentent des symptômes de ce trouble, par exemple si quelqu'un remarque qu'ils cessent de respirer pendant leur sommeil.

Chez les patients sévèrement affaiblis exposés à un risque accru de présenter une dépression respiratoire, il convient d'utiliser la plus faible dose efficace.

Chez les patients présentant une obstruction causée par des glaires, entre autres dans certaines formes de bronchite chronique, Bronchosedal Codeine doit être dosé avec prudence. Le réflexe de la toux qui permet l'expectoration des glaires doit en effet être conservé.

La codéine doit être utilisée avec prudence chez les patients sensibles aux effets des opioïdes, par exemple en présence des affections suivantes : maladie d'Addison ; affections des voies biliaires, notamment la pancréatite aiguë (pouvant provoquer des spasmes du sphincter d'Oddi et une diminution des sécrétions biliaires et pancréatiques) ; hypothyroïdie ; hypertrophie de la prostate ou rétrécissement de l'urètre, ou pathologies obstructives de l'intestin ; ainsi que chez les patients présentant un risque d'iléus paralytique. Le traitement doit être arrêté au premier signe de douleur abdominale ou de difficultés respiratoires.

La prudence est de mise chez les patients atteints d'hypotension, car ceux-ci risquent de présenter une hypotension sévère.

Bronchosedal Codeine contient 7,95 g de saccharose par dose de 10 ml. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré. Il est contre-indiqué chez 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).

Bronchosedal Codeine contient 210 mg d'alcool (éthanol) par dose de 10 ml, équivalent à moins de 6 ml de bière ou 3 ml de vin par dose de 10 ml. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Chez les patients âgés et les patients atteints d'affections rénales ou hépatiques, la codéine doit être utilisée avec prudence : chez les patients âgés et les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale, la dose sera diminuée en raison d'une hypersensibilité accrue à la codéine d'une part et du ralentissement des processus de métabolisation d'autre part.

Un ralentissement préexistant du transit intestinal peut être renforcé par la codéine.

Ce produit est exclusivement destiné à une utilisation de courte durée. Ne l'utilisez pas en continu sans contrôle médical.

Si la toux persiste ou s'aggrave, ou si de nouveaux symptômes apparaissent, il convient d'arrêter l'utilisation du produit et de consulter un médecin.

La codéine est un médicament opioïde. En cas d'utilisation prolongée et/ou à doses élevées de codéine, une tolérance et une dépendance psychologique et physique peuvent se développer (voir rubrique 4.8).

Une hyperalgésie peut survenir avec l'utilisation d'opioïdes, en particulier avec des doses élevées, mais n'a pas été observée avec les traitements à court terme de la toux. Une augmentation inexplicable de la douleur est possible avec l'augmentation des doses d'opioïdes. Les patients prenant des opioïdes pour la douleur doivent consulter leur médecin avant d'utiliser Bronchosedal Codeine.

La codéine doit s'utiliser avec prudence chez les patients exposés à un risque de développer des effets complémentaires affectant le système nerveux central (voir rubrique 4.5), ainsi que chez les patients atteints de maladies convulsives, de lésions à la tête et d'affections associées à une élévation de la pression intracrânienne.

Ne pas utiliser avec l'alcool.

Génotype particulier :

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 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/Ethiopien	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 %

Risque de décès chez les métaboliseurs ultra-rapides de la codéine : même aux posologies habituelles, les métaboliseurs ultra-rapides de la codéine peuvent développer une dépression

respiratoire fatale ou menaçant le pronostic vital, ou des signes de surdosage (tels qu'une somnolence extrême, de la confusion ou une respiration superficielle) (voir rubrique 4.9).

Des cas de dépression respiratoire et de décès sont survenus chez des enfants ayant reçu de la codéine au cours de la période postopératoire suivant une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie et qui présentaient des signes indiquant qu'ils étaient des métaboliseurs ultra-rapides (à savoir présence de plusieurs copies du gène codant pour l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P-450, ou concentrations élevées de morphine). Les enfants qui sont des métaboliseurs ultra-rapides de la codéine, qui présentent des apnées du sommeil et sont traités par la codéine pour une douleur consécutive à une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie peuvent être particulièrement sensibles aux effets de dépression respiratoire de la codéine. La codéine est contre-indiquée chez les métaboliseurs ultra-rapides et chez les enfants de moins de 12 ans (voir rubrique 4.3).

Lors de la prescription de produits contenant de la codéine, les médecins doivent sélectionner la plus faible dose efficace pendant la durée la plus courte possible, et informer les patients et les soignants de ces risques et des signes d'un surdosage de morphine (voir rubrique 4.9).

Les personnes qui présentent une hypersensibilité connue à certains autres opioïdes peuvent présenter une hypersensibilité croisée à la codéine.

L'utilisation de ce médicament doit être arrêtée dès les premiers signes de toxicité de la codéine, notamment en cas de symptômes tels que somnolence extrême, confusion ou respiration superficielle, laquelle est susceptible de menacer le pronostic vital, et une aide médicale doit être sollicitée le plus rapidement possible.

Patients pédiatriques :

Enfants dont la fonction respiratoire est altérée

L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de 12 à 18 ans dont la fonction respiratoire est peut-être 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, d'interventions chirurgicales lourdes, d'obésité ou d'apnées du sommeil. Ces facteurs peuvent aggraver les symptômes liés à la toxicité de la morphine.

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

Le phosphate de codéine peut augmenter l'absorption des antibiotiques, par suite d'un ralentissement du transit intestinal.

Dépresseurs du système nerveux central : l'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central (p. ex. barbituriques, hydrate de chloral, benzodiazépines, phénothiazines, alcool et myorelaxants à action centrale) peut induire une dépression supplémentaire du système nerveux central.

Analgésiques opioïdes : l'utilisation concomitante d'autres agonistes des récepteurs opioïdes peut induire une dépression supplémentaire du système nerveux central, une dépression respiratoire et des effets hypotenseurs.

L'utilisation concomitante d'opioïdes pour la douleur peut entraîner des doses élevées. Une hyperalgésie, une augmentation inexpliquée de la douleur avec l'augmentation des doses d'opioïdes, est possible (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP2D6 : on suppose que l'effet analgésique de la codéine dépend de l'O-déméthylation catalysée par l'isoenzyme CYP2D6 du cytochrome P450, processus durant lequel se forme le métabolite actif morphine ; toutefois, d'autres mécanismes ont également été cités. Une interaction avec la quinidine, la méthadone et la paroxétine (inhibiteurs du CYP2D6) a été décrite ; cette interaction entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de morphine, ce qui pourrait réduire l'effet analgésique de la codéine.

L'utilisation concomitante de médicaments opioïdes avec d'autres médicaments ayant une influence sur le système neurotransmetteur sérotoninergique, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques (ATC), les triptans, les antagonistes des récepteurs 5-HT₃, les médicaments qui influencent le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques (mirtazapine, trazodone, tramadol) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) (pour traiter des troubles psychiques) ainsi que le linézolide et le bleu de méthylène par voie intraveineuse, peut conduire à un syndrome sérotoninergique. Ce syndrome s'observe seulement en cas d'administration concomitante avec des analgésiques opioïdes à fortes doses, et pas avec des antitussifs.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas d'études cliniques adéquates et bien contrôlées évaluant l'utilisation de la codéine chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Les patientes enceintes doivent consulter un médecin avant l'utilisation.

Grossesse

La codéine traverse la barrière placentaire. Les nouveau-nés qui ont été exposés à la codéine in utero peuvent développer un syndrome de sevrage (syndrome de sevrage néonatal). Dans cette situation, des cas d'infarctus cérébraux ont été signalés.

La codéine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si les avantages potentiels du traitement pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus en développement.

Allaitement

La codéine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3 et 4.4).

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.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

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

Bronchosedal Codeine a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Chez les patients sensibles, on observe parfois une légère forme de sédation ou de sensation vertigineuse. La prise de doses élevées peut diminuer la vigilance. Dans ce cas, la prudence est de rigueur lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

La consommation d'alcool peut encore renforcer cet effet.

4.8 Effets indésirables

Données recueillies après la mise sur le marché

Dans le tableau ci-dessous figurent les effets indésirables identifiés durant l'expérience acquise avec la codéine après la mise sur le marché. Les fréquences sont mentionnées sur la base de la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Non connu (fréquence ne pouvant être déterminée sur la base des données disponibles).

Étant donné que les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément au cours de l'expérience post-commercialisation, leur fréquence ne peut pas être déterminée sur la base des données disponibles et est donc classée dans la catégorie « non connu ».	
Classe de systèmes d'organes Catégorie de fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire Non connu	Réactions d'hypersensibilité
Affections psychiatriques Non connu	Délire Euphorie
Affections du système nerveux	

Non connu	Sédation En cas d'administration de doses élevées, une agitation et/ou des convulsions peuvent se produire chez les enfants en bas âge Augmentation de la pression au niveau du liquide céphalorachidien Myoclonie
Affections de l'oreille et du labyrinthe Non connu	Vertige
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Non connu	Dépression respiratoire Bronchospasmes
Affections gastro-intestinales Non connu	Troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsie, nausées, vomissements et constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Non connu	Dermatite Urticaire
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures Non connu	En cas d'utilisation de doses élevées, une dépendance de type morphinique peut apparaître, ainsi que des symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal

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

Belgique :

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

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les risques liés au surdosage de la codéine sont : asthénie, arrêt cardiorespiratoire, œdème cérébral, coma, confusion, convulsions, dépendance aux médicaments, fatigue, hypotension, hypoxie, iléus, myosis, insuffisance rénale, dépression respiratoire et insuffisance respiratoire, stupeur, vomissements et syndrome de sevrage, sécheresse buccale, troubles de la miction, vertige, bradycardie, palpitations, sédation, éruption cutanée, ataxie ou agitation.

Chez les enfants en bas âge, un surdosage peut provoquer une agitation et/ou des convulsions.

La quantité totale de phosphate de codéine hémihydraté dans un flacon de Bronchosedal Codeine est de 184 mg. Cette quantité est nettement inférieure au seuil posologique de toxicité de 300 mg de phosphate de codéine ou plus par jour (adultes). La dose toxique chez les enfants est de 5 mg ou plus par kg de poids corporel par prise. Conserver toujours Bronchosedal Codeine hors de la portée des enfants. En cas de surdosage, le patient doit immédiatement consulter un médecin ou contacter le centre antipoison.

Traitement :

Si un surdosage se produit malgré tout, il convient d'administrer un antagoniste de la morphine possédant un minimum de propriétés agonistes (p. ex. la naloxone) : 0,4 mg I.V. chez les adultes et 0,010 mg/kg I.V. chez les enfants, à répéter toutes les 2 à 3 minutes si nécessaire. Chez les patients conscients, on peut effectuer un lavage gastrique et administrer du charbon activé. En cas de convulsions, du diazépam peut être administré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Médicaments contre la toux et le rhume - alcaloïdes de l'opium et leurs dérivés
code ATC : R05DA04

Mode d'action

Le phosphate de codéine (un dérivé de la morphine) est un inhibiteur de la toux à action centrale relativement puissant. Son effet antitussif résulte d'une forte inhibition du centre de la toux. Il exerce par ailleurs une action analgésique en bloquant ou en modulant les récepteurs aux opiacés. En cas de surdosage, il peut se produire une dépression respiratoire.

A des doses normales, le phosphate de codéine n'est pas considéré comme un stupéfiant qui induit la dépendance. Ce n'est que lors de l'emploi de fortes doses (± 200 mg/jour) ou lors d'un usage prolongé (même de doses thérapeutiques) qu'une dépendance physique et psychique peut apparaître. Il est beaucoup moins euphorisant que la morphine, dont il est un substitut incomplet.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par voie orale, le phosphate de codéine est absorbé pour 50 à 60%. Son action est déjà perceptible après 15 à 30 minutes.

Distribution

Les concentrations plasmatiques atteignent un pic au bout de 1 heure. La demi-vie se situe entre 2 heures et 2 heures $\frac{1}{2}$. La durée d'action moyenne est de 3 à 4 heures.

Biotransformation

Le phosphate de codéine est métabolisé par O- et N-déméthylation dans le foie, en morphine (10%) et en norcodéine.

Élimination

La codéine et ses métabolites sont presque entièrement excrétés par les reins, principalement en tant que glucuroconjugués.

Le phosphate de codéine traverse la barrière placentaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données disponibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Anéthol (contient d'éthanol), esprit de mélisse, éthanol, arôme d'amande amère (contient d'éthanol), caramel (contient d'éthanol), saccharose, eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Il n'existe aucune incompatibilité connue avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15-25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sirop de phosphate de codéine hémihydraté à 9,2 mg/10 ml, équivalent à 9,0 mg de phosphate de codéine pour 10 ml ; flacon de 200 ml.

Bouchon-doseur en plastique de 10 ml ; le bouchon-doseur comporte des graduations pour 2,5 ml, 5 ml et 10 ml.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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 Consumer NV/SA
Michel De Braeystraat 52
2000 Antwerpen

8. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique :

BE176136

Luxembourg :

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2008100046

Numéro national : 0227103

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 juillet 1996

Date de dernier renouvellement : 4 juillet 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 09/2024