

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BRONCHODINE 10mg/5ml sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de sirop contient 2mg de phosphate de codéine hémihydraté.

Excipients à effet notoire: Ethanol 96%, propylène glycol, saccharose, parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, sorbitol (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop.

Solution sirupeuse, limpide, incolore à légèrement jaunâtre, à odeur d'orange.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BRONCHODINE est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans pour le traitement symptomatique de la toux non-productive.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose maximale de codéine chez les adultes est de 120mg par jour.

Chez les enfants de moins de 18 ans, la dose maximale est de 1mg/kg par jour.

Adultes

10mg (5ml ou 1 cuillerée à café) toutes les 4 à 6 heures.

L'usage prolongé sans diagnostic précis n'est pas recommandé.

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 :*

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

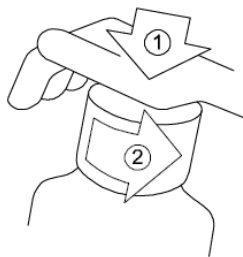
10mg (5ml ou 1 cuillerée à café) 4 fois par jour.

Mode d'administration

Par voie orale.

Agiter le flacon avant emploi.

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.
- Diminution importante de la fonction respiratoire (surtout dans l'asthme et l'emphysème).
- Toux productive.
- 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

La codéine peut entraîner de l'accoutumance, de ce fait un usage prolongé est déconseillé.

Elle peut diminuer les facultés de réaction et de concentration.

La toux productive, qui est un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, doit être respectée.

Il est illogique d'associer un expectorant ou un mucolytique à un antitussif.

L'administration sera aussi courte que possible, de plus si la toux persiste, une réévaluation de l'état clinique doit alors être effectuée.

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 transit intestinal ralenti préexistant peut être renforcé par la codéine.

Il conviendra d'être particulièrement prudent dans le cas du traitement par la codéine de patients présentant, par ailleurs, des convulsions, un état de pression cérébrale élevée, un traumatisme cérébro-spinal, une hypothyroïdie, la maladie d'Addison, une prostate hypertrophique, un obstacle urétral ou encore une hypersensibilité aux dérivés opiacés.

Risques liés à l'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés

L'utilisation concomitante de BRONCHODINE et de sédatifs, tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés, peut entraîner la sédation, la dépression respiratoire, le coma et le décès. Ces risques imposent de réserver la prescription concomitante de codéine avec ces sédatifs aux patients pour lesquels il n'existe aucune autre option thérapeutique. S'il est décidé de prescrire BRONCHODINE de façon concomitante avec des sédatifs, il convient de limiter la dose efficace et la durée du traitement au minimum nécessaire.

Les patients doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux afin de déceler tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs soignants de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

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/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%

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 :

- 5,0 mg de benzoate de sodium par 5ml (1 cuillère à café).
- 2,0 mg d'alcool (éthanol) par 5ml. La quantité en 5ml de ce médicament équivaut à moins de 1ml de bière ou 1ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.
- 251 mg de propylène glycol par 5ml.
- 2,5g de saccharose par 5ml (1 cuillère à café). 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.
- Des parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle : ces composants peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- 351 mg de sorbitol par 5ml. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 5ml, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

La prise simultanée de codéine et d'alcool, d'anesthésiques, d'hypnotiques et de sédatifs, de neuroleptiques, d'analgésiques narcotiques, d'inhibiteurs de la MAO, peut augmenter l'effet de la codéine sur le système nerveux central (dépression respiratoire, sédation).

Sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés :

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de sédatifs, tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés, augmente les risques de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison des effets déresseurs additifs sur le SNC. Il convient de limiter les doses et la durée de l'utilisation concomitante (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ne pas utiliser pendant la grossesse, les données sur l'innocuité de la codéine sur le fœtus étant insuffisantes.

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 *à 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

BRONCHODINE a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La codéine pouvant entraîner de la sédation, il est déconseillé de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

La composition de ce sirop comporte de l'alcool.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans la littérature sont mentionnés ci-après et classés par système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur base des données disponibles).

Systeme d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réaction de sensibilité croisée, réaction anaphylactique.	Indéterminée
Affections psychiatriques	Confusion mentale.	Indéterminée
Affections du système nerveux	Sédation, convulsions chez les jeunes enfants, vertiges, augmentation de la pression du fluide cérébrospinal, myoclonie.	Indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dépression respiratoire à hautes doses	Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Vomissements, constipation et nausées.	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions cutanées dues à l'hypersensibilité à la codéine,	Indéterminée

	vasodilatation cutanée.	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myasthénie.	Indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire, insuffisance rénale aigüe.	Indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Les parahydroxybenzoates peuvent être à l'origine de manifestations allergiques. L'administration de codéine peut engendrer l'accoutumance.	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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Division Vigilance - Boîte Postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou.
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Dépression respiratoire, hypotension, coma et collapsus.
Chez les enfants, ce sont surtout des convulsions et de l'agitation qui se manifestent en cas de surdosage. Le diazépam peut être administré en cas de convulsions.

Traitement

Faire vomir le patient s'il est conscient.
Administrer de la naloxone (adultes: 0,4 - 0,8mg IV; enfants: 0,01mg/kg IV).
Hospitaliser en service de soins intensifs.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antitussif - alcaloïde de l'opium et leurs dérivés.
Code ATC : R05DA04.

La codéine est un alcaloïde contenu dans l'opium. Elle possède des propriétés constipantes et sédatives. Elle inhibe également la toux. Elle est donc un antitussif narcotique.
La codéine possède également des propriétés analgésiques qui se manifestent à des doses supérieures à celles préconisées.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La codéine est bien absorbée par le tube digestif. Elle exerce son effet après 15 - 30 minutes avec un maximum après 1 - 2 heures et une durée d'action de 3 - 4 heures. La demi-vie est de 3 - 4 heures. Elle est métabolisée dans le foie. Elle est excrétée par le rein principalement sous forme de glucuroconjugés.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 25%.

Les personnes métaboliseurs 2D6 ultrarapides présentent un risque de dépression respiratoire grave, même à des doses normales, et ces personnes ne constituent pas un groupe clairement identifiable :

- Le polymorphisme génétique du CYP2D6 entraîne une incertitude et une variabilité majeures dans l'efficacité et la sûreté de médicaments tels que la codéine aussi bien dans la population pédiatrique que dans la population adulte.
- Une étude a démontré que les concentrations de morphine dans le plasma sont environ 50% supérieures chez les métaboliseurs ultrarapides 2D6 que chez les métaboliseurs rapides; après la prise d'une dose unique de 30mg de codéine, 91% des métaboliseurs ultrarapides ont ressenti de la sédation, par rapport à 50% des métaboliseurs rapides.
- Le génotype des patients métaboliseurs 2D6 n'est pas connu et est imprévisible, c'est-à-dire que n'importe quelle personne peut être un métaboliseur ultrarapide sans le savoir; seul un test génétique permet de déterminer si un patient est un métaboliseur rapide ou ultrarapide.
- Il n'existe pas de concentration limite pour la codéine en-dessous de laquelle l'utilisation de la codéine est sûre.

5.3 Données de sécurité précliniques

Pas de données disponibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté.

Benzoate de sodium (E211).

Ethanol 96%.

Propylène glycol (E1520).

Saccharose.

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

Parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Sorbitol (E420).

Arôme orange.

Eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à la température ambiante.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre brun contenant 180ml de sirop, fermé par un bouchon en plastique blanc avec sécurité enfant.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'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

LABORATOIRES STEROP NV - Avenue de Scheut 46-50 - B-1070 Bruxelles.

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE033424

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

Date de première autorisation : 01/12/1973

Date de dernier renouvellement : 26/08/2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2020

Date de l'approbation : 12/2020