



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 JANVIER 2020

codéine, extrait fluide d'érysimum
POLERY ADULTES, sirop, comprimé
POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium
Modification de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans.

01 CONTEXTE

Il s'agit de modifications du RCP des spécialités POLERY ADULTES (codéine, extrait fluide d'érysimum), sirop et POLERY ASULTES SANS SUCRE (codéine, extrait fluide d'érysimum), sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium.

Par arrêté en date du 12 juillet 2017, les conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant de la codéine, de l'éthylmorphine, du dextrométhorphan ou de la noscapine, ont été supprimées.

Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés sont désormais les suivantes au regard de la réglementation des substances vénéneuses :

- **pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous forme de sirop : liste II**
- pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous une forme pharmaceutique autre que sirop : liste I
- pour les médicaments à base de dextrométhorphan ou de noscapine quelle que soit leur forme pharmaceutique : liste I

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont notamment les suivantes :

- ▮ **« 4.1. Indications thérapeutiques »**
 - Restriction de l'indications aux adultes et aux adolescents de plus de 15 ans »
- ▮ **« 4.3. Contre-indications »**
 - suppression de l'association avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine).
- ▮ **« 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »**
 - ajout d'une mention concernant la présence d'alcool dans la formulation ;
 - suppression de la mention concernant l'utilisation chez les sportifs ;
 - ajout d'une mention concernant le patient cholécystectomisé en raison d'un risque de 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.
- ▮ **« 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »**
 - les associations contre-indiquées deviennent déconseillées,
 - ajout de la naltrexone (risque de diminution de la codéine) dans les associations déconseillées.
 - ajout et suppression d'associations à prendre en compte.
- ▮ **« 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement »**
 - Révision de l'ensemble du paragraphe « Grossesse » :
 - Ajout du paragraphe « Fertilité » :
- ▮ **« 4.8. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines »**
- ▮ **« 4.8. Effets indésirables »**
 - Révision de la liste des effets indésirables.
- ▮ **« 4.9. Surdosage »**
 - révision de la liste des signes de surdosage.

► « 5.2. Propriétés pharmacocinétiques »

- révision du paragraphe.

► **Conditions de prescription et délivrance** : inscription sur la liste II

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses conclusions précédentes (avis du 21/09/2016).

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 8 janvier 2020
Présentations concernées	<u>POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium</u> B/1 flacon de 200 ml (CIP : 34009 398 458 6 9) <u>POLERY ADULTES, sirop</u> B/1 flacon de 200 ml (CIP : 34009 308 493 1 6)
Demandeur	Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) (uniquement POLERY ADULTES SANS SUCRE)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : - POLERY ADULTES, sirop : 29/12/1997 - POLERY ADULTES SANS SUCRE, sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium : 04/11/2009 Dernier rectificatif : 19/10/2017
Classification ATC	R Système respiratoire R05 Médicaments du rhume et de la toux R05D Antitussifs sauf associations aux expectorants R05DA Alcaloïdes de l'opium et dérivés R05DA04 Codéine

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP

POLERY ADULTES (codéine, extrait fluide d'érysimum), sirop POLERY ADULTES SANS SUCRE (codéine, extrait fluide d'érysimum), sirop édulcoré à la saccharine sodique et au cyclamate de sodium	
ANCIEN RCP Ampliation d'AMM datant du 8 février 2016 (RCP 26 mai 2010)	Nouveau RCP Ampliation d'AMM du 19 octobre 2017
[...] 4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement symptomatique des toux non productives gênantes. [...] 4.3. Contre-indications • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. • Insuffisance respiratoire. • Toux de l'asthmatique. • Allaitement (voir rubrique 4.6). • Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6. • En association avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine). D'une façon générale, la codéine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital (voir rubrique 4.4). 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> ATTENTION : le titre alcoolique de ce médicament est de 1.5 ° (1,5 %V/V) soit contenant jusqu'à 178 mg d'alcool (éthanol) par mesure de 15 ml de sirop.	[...] 4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement symptomatique des toux non productives gênantes. POLERY ADULTES SANS SUCRE est indiqué chez les adultes et les adolescents de plus de 15 ans [...] 4.3. Contre-indications • Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. • Insuffisance respiratoire. • Toux de l'asthmatique. • Allaitement (voir rubrique 4.6). • Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6. • En association avec les agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine). D'une façon générale, la codéine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital (voir rubrique 4.4). 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> ATTENTION : le titre alcoolique de ce médicament est de 1.5 ° (1,5 %V/V) soit contenant jusqu'à 178 mg d'alcool (éthanol) par mesure de 15 ml de sirop.

L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.	Ce médicament contient 1,5 % V/V d'éthanol (alcool) c'est-à-dire jusqu'à 178 mg d'alcool par mesure de 15 ml de sirop, ce qui équivaut à 4,5 ml de bière ou 2 ml de vin par mesure. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Un traitement prolongé par la codéine à fortes doses peut conduire à un état de dépendance. Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter. Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à ce médicament antitussif. Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique. Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique. L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. <u>Précautions d'emploi</u> La prudence est requise en cas d'hypertension intracrânienne qui pourrait être majorée lors de l'administration de codéine. La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool est déconseillée pendant le traitement (voir rubrique 4.5).	Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Un traitement prolongé par la codéine à fortes doses peut conduire à un état de dépendance. Les toux productives, qui sont un élément fondamental de la défense broncho-pulmonaire, sont à respecter. Il est illogique d'associer un expectorant ou mucolytique à ce médicament antitussif. Avant de prescrire un traitement antitussif, il convient de rechercher les causes de la toux qui requièrent un traitement spécifique. Si la toux résiste à un antitussif administré à une posologie usuelle, on ne doit pas procéder à une augmentation des doses, mais à un réexamen de la situation clinique. L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage. <u>Précautions d'emploi</u> La prudence est requise en cas d'hypertension intracrânienne qui pourrait être majorée lors de l'administration de codéine. La prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool est déconseillée pendant le traitement (voir rubrique 4.5). Chez le patient cholecystectomisé, 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.
<u>Métabolisme par le CYP2D6</u> 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.	<u>Métabolisme par le CYP2D6</u> 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 d'un effet toxique 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	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%

Adolescents dont la fonction respiratoire est altérée

L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les adolescents 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.

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

Associations contre indiquées

+ agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution de l'efficacité de la codéine, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations déconseillées

+ alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

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

Les symptômes d'un effet toxique 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	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%

Adolescents dont la fonction respiratoire est altérée

Population pédiatrique

L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les adolescents 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.

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

Associations contre indiquées déconseillées

+ ~~agonistes-antagonistes morphiniques~~ Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

Diminution ~~de l'efficacité~~ de l'effet antitussif de la codéine, par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Associations déconseillées

+ Consommation d'alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des antitussifs centraux. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

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

+ Naltrexone

Associations à prendre en compte

+ Autres dépresseurs du système nerveux central (antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxyolytiques).

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

+ Autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs)

Dépression respiratoire (synergie potentialisatrice des effets dépresseurs des morphiniques) en particulier chez le sujet âgé.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la codéine.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes n'ont cependant pas mis en évidence un risque malformatif particulier de la codéine.

Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de codéine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

En fin de grossesse, des posologies élevées de codéine, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Compte tenu de ces données, l'utilisation de la codéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire et de façon ponctuelle.

Risque de diminution de l'effet de la codéine.

Associations à prendre en compte

~~+ Autres dépresseurs du système nerveux central (antidépresseurs sédatifs, barbituriques, benzodiazépines, clonidine et apparentés, hypnotiques, dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), méthadone, neuroleptiques, anxyolytiques).~~

+ Autres médicaments sédatifs (dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide).

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

~~**+ Autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs)**~~

~~Dépression respiratoire (synergie potentialisatrice des effets dépresseurs des morphiniques) en particulier chez le sujet âgé.~~

+ Analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanyl, sufentanyl, tapentadol, tramadol), antitussifs morphine-like ou morphiniques vrais, méthadone, barbituriques, benzodiazépines et apparentés.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

~~Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de la codéine.~~

~~En clinique, les résultats des études épidémiologiques menées sur des effectifs restreints de femmes n'ont cependant pas mis en évidence un risque malformatif particulier de la codéine.~~

~~Au cours des trois derniers mois de la grossesse, la prise chronique de codéine par la mère, et cela quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.~~

~~En fin de grossesse, des posologies élevées de codéine, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.~~

~~Compte tenu de ces données, l'utilisation de la codéine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire et de façon ponctuelle.~~

Allaitement

POLERY ADULTES SANS SUCRE est contre-indiqué 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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Aux doses thérapeutiques, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais ils ont plus rares et modérés.

Possibilité de :

- constipation,

Par mesure de précaution, sauf si un professionnel de santé le juge nécessaire, il est préférable de ne pas utiliser POLERY ADULTES SANS SUCRE pendant la grossesse.

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).

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène et embryotoxique de 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 n'ont cependant pas mis en évidence un risque malformatif.

Allaitement

POLERY ADULTES SANS SUCRE est contre-indiqué 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.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer l'effet de la codéine sur la fertilité masculine et féminine.

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

POLERY ADULTES SANS SUCRE a une influence modérée 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 attachés à l'emploi de ce médicament **dus à la présence de codéine.**

4.8. Effets indésirables

~~**Aux doses thérapeutiques**, les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés mais ils ont plus rares et modérés.~~

Possibilité de :

- ~~constipation,~~

- somnolence,
- états vertigineux.
- nausées, vomissements

Rarement :

- bronchospasme,
- réactions cutanées allergiques,
- dépression respiratoire (voir rubrique 4.3)

Aux doses supra-thérapeutiques, il existe un effet de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère toxicomane.

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.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Signes de surdosage :

Chez l'adulte : dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée), somnolence, rash, vomissements, convulsions, coma.

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

- bradypnée, pauses respiratoires,
- myosis

- ~~somnolence,~~
- ~~états vertigineux.~~
- ~~nausées, vomissements~~

~~Rarement :~~

- ~~bronchospasme,~~
- ~~réactions cutanées allergiques,~~
- ~~dépression respiratoire (voir rubrique 4.3)~~

~~**Aux doses supra-thérapeutiques**, il existe un effet de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère toxicomane.~~

La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous ne peut être évaluée d'après les données disponibles.

- Affections gastro-intestinales : constipation, nausées, vomissements, pancréatites.
- Affections du système nerveux : somnolence, états vertigineux.
- Affections psychiatriques : dépendance et syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et chez le nouveau-né de mère toxicomane.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchospasme, dépression respiratoire (voir rubrique 4.3).
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions cutanées allergiques.

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.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Signes de surdosage :

~~**Chez l'adulte :** dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée), somnolence, rash, vomissements, convulsions, coma.~~

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

- ~~bradypnée, pauses respiratoires,~~
- ~~myosis~~

- convulsions,
- flush et œdème du visage, éruption urticarienne, rétention d'urine, collapsus.

Traitement :

- assistance respiratoire,
- naloxone en cas d'intoxication.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTITUSSIF OPIACE (R : système respiratoire)

Codéine : alcaloïde de l'opium ; antitussif d'action centrale ayant un effet dépresseur sur les centres respiratoires.

Erysimum : phytothérapie à visée antitussive.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre d'1 heure.
- Métabolisme essentiellement hépatique qui met en jeu des réactions d'O-déméthylation, N déméthylation et glycuco-conjugaison.
- La codéine est faiblement liée aux protéines plasmatiques, 25% environ, elle traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.
- La codéine est excrétée par voie rénale, essentiellement sous forme de métabolites glycuco-conjugués.

- ~~convulsions,~~
- ~~flush et œdème du visage, éruption urticarienne, rétention d'urine, collapsus.~~

Signes chez l'adulte :

- vomissements,
- rash,
- somnolence,
- dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée),
- convulsions,
- coma.

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

- flush et œdème du visage, éruption urticarienne,
- rétention d'urine,
- myosis,
- bradypnée, pauses respiratoires,
- convulsions,
- collapsus.

Traitement :

- assistance respiratoire,
- naloxone en cas d'intoxication.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antitussif opiacé, code ATC : R05DA04.

Association d'un antitussif morphinique et d'un extrait de plante :

Codéine : alcaloïde de l'opium ; antitussif d'action centrale ~~ayant un effet dépresseur sur les centres respiratoires~~ **inhibant la toux par dépression du centre de la toux. Son effet dépresseur central est moindre que celui de la morphine.**

Erysimum : phytothérapie à visée antitussive.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- ~~Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre d'1 heure.~~
- ~~Métabolisme essentiellement hépatique qui met en jeu des réactions d'O-déméthylation, N déméthylation et glycuco-conjugaison.~~
- ~~La codéine est faiblement liée aux protéines plasmatiques, 25% environ, elle traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.~~
- ~~La codéine est excrétée par voie rénale, essentiellement sous forme de métabolites glycuco-conjugués.~~

- Ceux-ci présentent une faible affinité pour les récepteurs opioïdes.
- Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).

5.3. Données de sécurité précliniques

Non renseignée

[...]

6.5. Nature et contenance de l'emballage extérieur

Flacon de 200 ml en verre jaune de type III avec gobelet doseur.

[...]

• CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale

- ~~Ceux-ci présentent une faible affinité pour les récepteurs opioïdes.~~
- ~~• Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).~~

CODEINE

Absorption

- La codéine est absorbée relativement rapidement par le tractus gastro-intestinal.
- Le pic de concentration plasmatique est atteint en 60 minutes environ.

Distribution

- La codéine est faiblement liée aux protéines plasmatiques, 25% environ, elle traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.

Biotransformation / Elimination

- La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 3 heures (chez l'adulte).
- La codéine et ses sels sont métabolisés par le foie et sont excrétés par voie rénale sous forme inactive, essentiellement sous forme de métabolites glucuro-conjugués.
- Ceux-ci présentent une faible affinité pour les récepteurs opioïdes.
- La codéine est aussi métabolisée par l'enzyme hépatique CYP2D6 en morphine, son métabolite actif.

ERYSIMUM

Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique spécifique pour cet extrait de plante.

5.3. Données de sécurité précliniques

~~Non renseignée~~

Les données de sécurité précliniques de la littérature n'ont pas révélé de résultats pertinents qui ne soient déjà mentionnés dans le RCP.

[...]

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 200 ml en verre jaune de type III ~~muni d'un bouchon sécurité-enfant~~, avec gobelet doseur.

[...]

• CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

~~Médicament non soumis à prescription médicale~~
Liste II