

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PULMOSERUM, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Codéine 0,0800 g
Gaiacol 0,5000 g

Pour 100 ml de solution buvable.

Excipients à effet notoire : alcool, glucose, saccharose.

Titre alcoolique (V/V): 6 %.

Une cuillère à soupe (15 ml) contient 0,71 g d'éthanol et 0,98 g de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des toux non productives gênantes chez l'adulte

Remarque: l'association d'un antitussif et d'un expectorant n'est pas justifiée.

4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE.

Voie orale.

1 cuillère à soupe (15 ml) contient 12 mg de codéine.

Le traitement symptomatique doit être court (quelques jours) et limité aux horaires où survient la toux.

Les prises devront être espacées de 6 heures au minimum.

En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la codéine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne de codéine à ne pas dépasser chez l'adulte est de 120 mg.

La posologie usuelle est :

- chez l'adulte: 1 à 2 cuillères à soupe par prise à renouveler, si besoin, après un délai minimum de 6 heures, sans dépasser 8 cuillères à soupe par jour.
- chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance 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.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité (allergie) à l'un des constituants (voir liste des excipients rubrique 6.1.),
- En association à l'oxybate de sodium (voir rubrique 4.5),
- Insuffisance respiratoire,
- Toux de l'asthmatique,
- Allaitement (voir rubrique 4.6),
- Patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6.

D'une façon générale, la codéine est contre indiquée chez les enfants âgés de moins de 12 ans, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves pouvant engager le pronostic vital (rubrique 4.4). En outre, 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).

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec l'alcool et certains médicaments (voir rubrique 4.5):

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

ATTENTION: LE TITRE ALCOOLIQUE DE CE MEDICAMENT EST DE 6° (6 % v/v d'éthanol) SOIT 0,71 g D'ALCOOL PAR CUILLERE A SOUPE (15 ml de sirop). L'utilisation de ce médicament est dangereuse pour 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 glucose et du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au glucose et au saccharose.

Un traitement prolongé à forte dose par la codéine 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 un 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'association de ce médicament est déconseillée avec les morphiniques agonistes-antagonistes, avec les morphiniques antagonistes partiels, avec des boissons alcoolisées ou d'autres médicaments contenant de l'alcool (voir rubrique 4.5)

Chez le patient cholécystectomisé, 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 (voir rubrique 4.8).

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 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	% 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.

Précautions d'emploi

La prudence est requise en cas d'hypertension intracrânienne qui pourrait être majorée par la prise de codéine.

Ce médicament contient 1 g de saccharose par cuillère à soupe dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucres ou de diabète.

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

Interactions liées à la codéine :

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépressifs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Oxybate de sodium

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

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Alcool (boisson ou excipient)

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 d'autres médicaments contenant de l'alcool.

+ Morphiniques agonistes-antagonistes (buprénorphine, nalbuphine)

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

+ Morphiniques antagonistes partiels (nalméfène, naltrexone)

Associations à prendre en compte

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, pethidine, remifentanyl, sufentanyl, tapentadol, tramadol)

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

+ Autres médicaments sédatifs

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

+ Antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine)

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

+ Autres antitussif morphinique vrai : éthylmorphine

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

+ Barbituriques (phénobarbital, primidone, thiopental)

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

+ Benzodiazépines et apparentés

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

+ Méthadone

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

Interactions liées à la présence d'alcool comme excipient (0,71 g par cuillère à soupe) :

Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

+ Acitrétine

Chez la femme en âge de procréer, risque de transformation de l'acitrétine en étrétinate, puissant tératogène dont la demi-vie très prolongée (120 jours) expose à un risque tératogène majeur en cas de grossesse, pendant le traitement et les 2 mois suivant son arrêt.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ IMAO irréversible: iproniazide

Majoration des effets hypertenseurs et/ou hyperthermiques de la tyramine présente dans certaines boissons alcoolisées (chianti, certaines bières, etc).

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

+ Insuline

Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique). Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Médicaments et réaction antabuse (cefamandole, disulfirame, glibenclamide, glipizide, griseofulvine, ketoconazole, metronidazole, ornidazole, procarbazine, secnidazole, tenonitroazole, tinidazole)

Effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.

+ Médicaments sédatifs

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

+ Metformine

Risque majoré d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë, particulièrement en cas de jeûne ou dénutrition, ou bien d'insuffisance hépatocellulaire. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Sulfamides hypoglycémiant

Effet antabuse, notamment pour glibenclamide, glipizide, tolbutamide. Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Association à prendre en compte

Acide nicotinique

Risque de prurit, de rougeur et de chaleurs, liés à une potentialisation de l'effet vasodilatateur.

Antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, warfarine)

Variations possibles de l'effet anticoagulant, avec augmentation en cas d'intoxication aiguë ou diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).

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 données 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, même en traitement bref, sont susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

En conséquence, l'utilisation de la codéine au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire et de façon ponctuelle.

Allaitement

La codéine est contre-indiquée pendant l'allaitement.

La codéine passe 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.

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 appelée, 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 sont plus rares et modérés.

- Possibilité de constipation, somnolence, états vertigineux, nausées, vomissements.
- Rarement : bronchospasme, réactions cutanées allergiques, dépression respiratoire (voir rubrique 4.3).
- Syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les sujets cholécystectomisés (voir rubrique 4.4).
- Pancréatite

Aux doses supra-thérapeutiques : il existe un risque 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 intoxiquée à la codéine.

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

Signes chez l'adulte:

- dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée),
- somnolence, rash, vomissements,
- prurit,
- ataxie,
- oedème pulmonaire.

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

- bradypnée, pauses respiratoires,
- myosis,
- convulsions,
- flush et oedème du visage,

- éruption urticarienne, collapsus,
- rétention d'urine.

Traitement:

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTITUSSIF OPIACE, code ATC : R. système respiratoire.

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

Gaïacol: expectorant.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Codéine par voie orale :

- Le temps d'obtention du pic de concentration plasmatique est de l'ordre d'une heure.
- Métabolisme hépatique.
- Environ 10 % de la codéine est déméthylée et transformée en morphine dans l'organisme.
- Demi-vie plasmatique de l'ordre de 3h (chez l'adulte).
- Traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide phosphorique concentré, saccharose, colorant caramel (E 150)*, alcool, eau purifiée.

*Composition du colorant caramel: glucose, maltodextrine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

200 ml en flacon verre jaune de type III fermé par une capsule vissable en polyéthylène basse densité.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BAILLY CREAT

CHEMIN DE NUISEMENT

Z.I. DES 150 ARPENTS

28501 VERNOUILLET CEDEX

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

- 34009 328 899-3 8 : 200 ml en flacon (verre jaune).

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

17-07-1997 / 17-07-2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Décembre 2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.