

Renseignements thérapeutiques

^NCOACTIFED®

Sirop

(chlorhydrate de triprolidine – chlorhydrate de pseudoéphédrine – phosphate de codéine)

Antihistaminique, antitussif et décongestionnant

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Numéro de contrôle : 202706

Date de révision :
14 mars 2017

© 2017 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
COACTIFED est une marque déposée, utilisée sous licence par GSK Inc.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	20
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
TOXICOLOGIE	21
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT.....	22

Renseignements thérapeutiques

^NCOACTIFED®

Sirop

(chlorhydrate de triprolidine – chlorhydrate de pseudoéphédrine – phosphate de codéine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	2 mg de triprolidine, 30 mg de pseudoéphédrine, 10 mg de codéine dans 5 mL de sirop	Colorant rouge, arôme, glycérine, méthylparabène, benzoate de sodium et saccharose

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

COACTIFED® (chlorhydrate de triprolidine – chlorhydrate de pseudoéphédrine – phosphate de codéine) est indiqué pour soulager temporairement la toux associée à l'allergie ou au rhume.

Gériatrie (> 65 ans)

En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale se situe normalement dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, compte tenu de la fréquence accrue d'une réduction de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'autres pharmacothérapies (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans)

Quel que soit le contexte clinique, il ne faut pas prescrire la codéine, y compris COACTIFED®, aux patients de moins de 18 ans en raison du risque accru de problèmes d'innocuité (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

COACTIFED[®] est contre-indiqué chez :

- Les patients de moins de 18 ans.
- Les femmes qui allaitent.
- Les femmes enceintes, ou en phase de travail et d'accouchement.
- Les personnes reconnues comme étant des métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine, en raison d'un génotype du CYP2D6, qui risquent davantage de présenter des symptômes de toxicité opioïde, même à des doses couramment prescrites (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Métaboliseurs ultra rapides de la codéine**). Les symptômes généraux d'une intoxication aux opioïdes comprennent la confusion, la somnolence, une respiration superficielle, des micropupilles, des nausées, des vomissements, une constipation et une perte d'appétit. Les cas graves pourraient s'accompagner de symptômes de dépression respiratoire et circulatoire, lesquels pourraient mettre la vie en danger et, très rarement, causer la mort.
- Les patients qui présentent une hypersensibilité aux substances actives : phosphate de codéine ou d'autres analgésiques opioïdes; chlorhydrate de triprolidine ou d'autres antihistaminiques de structure chimique semblable; amines sympathomimétiques, y compris le chlorhydrate de pseudoéphédrine; ou à tout ingrédient de la préparation. COACTIFED[®] contient du méthylparabène. Il est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux parabènes. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la **section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit).
- Les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 derniers jours). L'utilisation concomitante de la pseudoéphédrine et de ce type de produit peut causer une augmentation de la tension artérielle. En outre, l'utilisation concomitante d'un produit contenant de la codéine et des IMAO peut entraîner à l'occasion des symptômes tels que l'hyperpyrexie, l'arythmie, la myoclonie ou le coma.
- Les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou sévère, d'un trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'un état de mal asthmatique.
- Les patients qui présentent une toux chronique ou persistante, telle que dans les cas d'asthme, de tabagisme ou d'emphysème, ou une toux accompagnée de sécrétions excessives (p. ex., bronchiectasie).
- Les patients qui prennent un autre sympathomimétique, notamment un décongestionnant, un coupe-faim ou un psychostimulant du type amphétamine.
- Les patients présentant une dépression respiratoire aiguë, un taux sanguin élevé de dioxyde de carbone ou un cœur pulmonaire.
- Les patients souffrant d'hypertension ou de maladie coronarienne.
- Les patients atteints d'alcoolisme aigu, de délire alcoolique ou d'un trouble convulsif.
- Les patients qui présentent une atteinte hépatique sévère, étant donné que le médicament pourrait provoquer une encéphalopathie hépatique.
- Les patients qui présentent une atteinte rénale modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min).

- Les patients atteints d'un phéochromocytome.
- Les patients qui présentent une dépression grave du SNC, une augmentation de la pression du liquide céphalorachidien ou de la pression intracrânienne et un traumatisme crânien.
- Les patients qui présentent une obstruction gastro-intestinale mécanique connue ou présumée (occlusion intestinale, sténose) ou toute affection nuisant au transit intestinal (p. ex., iléus de tout type).
- Les patients qui présentent une colite ulcéreuse, étant donné que, comme d'autres analgésiques opioïdes, la codéine peut provoquer la dilatation toxique ou le spasme du côlon.
- La codéine, qui est présente dans d'autres antitussifs à action centrale, ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance respiratoire ou exposés à celle-ci.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Risques associés à l'emploi concomitant de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'emploi concomitant d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il convient d'éviter l'utilisation d'antitussifs opioïdes chez les patients qui prennent des benzodiazépines, d'autres dépresseurs du SNC ou de l'alcool.

Généralités

Avant de prescrire un médicament pour atténuer ou supprimer la toux, il est important de déterminer la cause sous-jacente de la toux et de s'assurer, d'une part, que le médicament n'augmente pas le risque de complications cliniques ou physiologiques de la maladie principale et, d'autre part, que celle-ci est traitée de façon appropriée.

L'ingestion accidentelle, particulièrement chez les enfants, peut entraîner une surdose fatale de codéine (des instructions concernant l'élimination appropriée figurent dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination).

Il convient d'aviser les patients de consulter un médecin si les symptômes persistent pendant plus de 3 jours.

Les patients doivent être avisés de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent COACTIFED[®], car cela pourrait accroître le risque d'effet indésirable grave, y compris la mort.

On ne doit pas utiliser COACTIFED[®] chez les patients qui ont des antécédents d'arythmie, d'épilepsie, d'élévation de la pression intraoculaire (glaucome à angle fermé), d'hypertrophie

de la prostate, d'obstruction du col de la vessie, de diabète sucré, de maladies cardiovasculaires et d'hyperthyroïdie, à moins que les avantages ne l'emportent sur les risques chez ces patients.

COACTIFED[®] contient 3,0 g de saccharose par 5 mL. On doit utiliser COACTIFED[®] avec une grande prudence chez les patients qui souffrent de diabète sucré.

La prudence est de mise au moment de prescrire COACTIFED[®] à des patients particulièrement vulnérables, tels que les personnes âgées et les personnes affaiblies, à des patients qui présentent une affection de la vésicule biliaire ou des calculs biliaires, des antécédents d'asthme bronchique ou un rétrécissement de l'urètre.

On doit tenir compte de l'automédication du patient. On ne doit pas prescrire COACTIFED[®] aux patients présentant une intolérance aux sympathomimétiques utilisés pour soulager la congestion nasale ou sinusale, y compris l'éphédrine, l'épinéphrine, la phénylpropanolamine et la phényléphrine. L'intolérance donne lieu à divers symptômes, notamment la somnolence, des étourdissements, un état de faiblesse, la difficulté à respirer, la contraction des muscles, des tremblements musculaires et des palpitations.

COACTIFED[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent les médicaments suivants : métoclopramide, dompéridone et dépresseurs du système nerveux central, y compris alcool, anesthésiques, hypnotiques, sédatifs, antidépresseurs tricycliques et phénothiazine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Abus et mauvaise utilisation

Comme tous les opioïdes, COACTIFED[®] est un médicament qui peut faire l'objet d'abus et de mauvaises utilisations susceptibles de provoquer une surdose et la mort. Par conséquent, COACTIFED[®] doit être prescrit et manipulé avec soin.

Les opioïdes, comme COACTIFED[®], doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de substances illicites ou de médicaments d'ordonnance.

Carcinogénicité et mutagénicité

Consulter la section **TOXICOLOGIE**.

Effets cardiovasculaires

L'administration de codéine peut causer de l'hypotension et des étourdissements. COACTIFED[®] doit être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent des bêtabloquants ou d'autres antihypertenseurs.

Dépendance/tolérance

Comme dans le cas des autres opioïdes, l'administration répétée de COACTIFED[®] est associée à un risque de tolérance et de dépendance physique et psychologique. Les patients doivent prendre le médicament tel que prescrit en ce qui a trait à la durée du traitement, à la dose administrée et à l'intervalle posologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat d'une neuroadaptation des récepteurs opioïdes à une exposition chronique à un opioïde et, de ce fait, elles sont différentes et distinctes de l'abus et de la toxicomanie. La tolérance et la dépendance physique, qui peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée d'opioïdes, ne constituent pas en soi un signe de toxicomanie ni d'abus.

Effets gastro-intestinaux

On ne doit pas employer COACTIFED[®] chez des patients accusant une occlusion intestinale ou des affections abdominales aiguës (appendicite ou pancréatite aiguës), un ulcère gastro-duodéal sténosant ou une obstruction pyloro-duodénale, à moins que les avantages ne l'emportent sur les risques chez ces patients.

Les patients ayant des antécédents de cholécystectomie doivent consulter un médecin avant de prendre COACTIFED[®], car il pourrait causer une pancréatite aiguë chez certains patients.

Il est établi que la codéine et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent le transit intestinal. La codéine peut compromettre le diagnostic ou masquer l'évolution clinique des patients atteints d'affections abdominales aiguës.

Des cas de colite ischémique ont été associés à la pseudoéphédrine. On doit interrompre immédiatement le traitement par COACTIFED[®] et consulter un médecin si les symptômes suivants se manifestent : douleur abdominale subite, saignements rectaux ou autres signes de colite ischémique.

Traumatisme crânien

La présence d'une pression intracrânienne élevée découlant d'un traumatisme peut grandement accroître les effets de dépression respiratoire de la codéine et sa capacité d'élévation de la pression du liquide céphalorachidien. De plus, la codéine peut provoquer de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique du traumatisme crânien. La codéine doit être utilisée avec une extrême prudence chez les victimes d'un traumatisme crânien, et seulement si elle est jugée essentielle (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Immunitaire

De fortes doses de codéine peuvent causer la libération de quantités importantes d'histamine, qui peuvent être associées à l'hypotension, à la vasodilatation cutanée, à l'urticaire et, plus rarement, à la bronchoconstriction.

Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né

L'utilisation de COACTIFED[®] est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'utilisation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital.

Le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né se traduit par les manifestations suivantes : irritabilité, hyperactivité, anomalie de la structure du sommeil, cris suraigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. Le moment d'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né varient selon l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, la date et la quantité de la dernière dose reçue par la mère, et la vitesse d'élimination du médicament par le nouveau-né.

Effets neurologiques

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : L'emploi concomitant d'opioïdes, y compris COACTIFED[®], et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, incluant l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort. Compte tenu de ces risques, il convient d'éviter l'utilisation d'antitussifs opioïdes chez les patients qui prennent des benzodiazépines, d'autres dépresseurs du SNC ou de l'alcool (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation conjointe d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité liée au médicament comparativement à l'utilisation d'opioïdes seuls. Étant donné leurs propriétés pharmacologiques semblables, il est raisonnable de s'attendre à un risque similaire avec l'emploi concomitant d'antitussifs opioïdes et de benzodiazépines, d'autres dépresseurs du SNC ou d'alcool.

On doit aviser les patients et les soignants des risques de dépression respiratoire et de sédations si COACTIFED[®] est utilisé concurremment avec des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC.

De rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ou de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR) ont été signalés après l'administration de sympathomimétiques, dont la pseudoéphédrine. Les symptômes rapportés étaient notamment une céphalée intense d'apparition soudaine, des nausées, des vomissements et des troubles visuels. Dans la plupart des cas, la maladie a rétrocedé ou cessé dans les jours qui ont suivi l'instauration de son traitement. Il convient de cesser sans tarder l'administration de pseudoéphédrine et de consulter un médecin si des signes ou des symptômes de SEPR ou de SVCR apparaissent.

Dysfonctionnement psychomoteur

COACTIFED[®] peut affecter gravement les capacités mentales et/ou physiques nécessaires à la pratique de certaines activités potentiellement dangereuses, comme conduire une voiture ou faire fonctionner des machines. Les patients doivent être informés de ces risques. Ils doivent aussi être mis en garde contre les effets combinés de la codéine en association avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris d'autres opioïdes, les phénothiazines, les hypnotiques/sédatifs, et l'alcool.

COACTIFED[®] peut causer une altération des réactions aux tests de vigilance auditive. La réponse aux antihistaminiques varie selon les individus. La codéine peut provoquer de la

somnolence ou des étourdissements. Les propriétés anticholinergiques de la triprolidine peuvent entraîner de la somnolence, des étourdissements, une vision floue et une altération psychomotrice chez certains patients, ce qui pourrait nuire gravement à la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines.

Effets respiratoires

L'utilisation de la codéine, y compris de COACTIFED[®], est déconseillée chez tout patient dont la fonction respiratoire pourrait être affectée, notamment en raison d'un trouble neuromusculaire, d'une affection cardiaque ou respiratoire grave, d'une infection pulmonaire, de traumatismes multiples ou de chirurgies importantes.

Les dépressions respiratoires potentiellement mortelles sont plus fréquentes chez les personnes âgées, cachectiques ou affaiblies, celles-ci étant plus nombreuses à présenter une altération de la pharmacocinétique ou de la clairance comparativement aux personnes plus jeunes en meilleure santé.

Métaboliseurs ultra-rapides de la codéine

Certaines personnes peuvent être des métaboliseurs ultra-rapides en raison d'un génotype précis : CYP2D6*2x2. Ces personnes transforment la codéine en son métabolite actif, la morphine, plus rapidement et de façon plus complète que d'autres. Cette transformation rapide se traduit par des concentrations sériques de morphine plus élevées que prévu. Même s'ils emploient le médicament aux doses thérapeutiques approuvées, les métaboliseurs ultra-rapides peuvent présenter des symptômes de surdosage tels qu'une somnolence extrême, de la confusion ou une respiration superficielle.

La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 varie grandement. On estime qu'elle est de 0,5 à 1 % chez les Chinois, les Japonais et les personnes d'origine hispanique, de 1 à 10 % chez les Blancs, de 3 % chez les Afro-Américains et de 16 à 28 % chez les Africains du Nord, les Éthiopiens et les Arabes. On ne dispose pas de données pour les autres groupes ethniques.

Utilisation chez les patients atteints d'une affection pulmonaire chronique

Il convient de surveiller les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire et de prêter attention aux signes de dépression respiratoire chez les patients atteints d'une baisse importante de la réserve respiratoire, d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une dépression respiratoire préexistante, particulièrement au début du traitement et lors de la majoration de la dose avec COACTIFED[®]. En effet, chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de COACTIFED[®] peuvent inhiber la commande respiratoire et aller jusqu'à provoquer l'apnée. L'utilisation de COACTIFED[®] est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, de trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'un état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Populations particulières

Groupes à risque particulier : La codéine doit être administrée avec prudence aux patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de drogue, et en doses réduites aux patients affaiblis, aux patients dont la fonction respiratoire est sévèrement altérée et aux patients

atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxoédème, d'une psychose toxique, d'une hypertrophie de la prostate ou d'un rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été menée chez l'humain. Bien que les études sur la reproduction chez l'animal n'aient fait ressortir aucun signe d'effet néfaste pour le fœtus causé par la triprolidine, la pseudoéphédrine ou la codéine (voir **TOXICOLOGIE**), COACTIFED® traverse la barrière placentaire. Par conséquent, il ne doit pas être administré aux femmes enceintes.

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né**, et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**).

Travail, accouchement et femmes qui allaitent : Comme les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, COACTIFED® est contre-indiqué pendant le travail et chez les femmes qui allaitent. L'administration d'opioïdes pendant le travail peut produire une stase gastrique et augmenter le risque de vomissements et de pneumonie par aspiration chez la mère. Une dépression respiratoire peut survenir chez le nourrisson si des opioïdes sont administrés pendant le travail. La naloxone, un médicament qui contrecarre les effets des opiacés, doit être facilement accessible.

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'exposition de femmes enceintes à COACTIFED®. Les études sur la pseudoéphédrine et la triprolidine menées chez des animaux n'indiquent pas d'effets néfastes directs ou indirects sur le développement embryofœtal (voir **TOXICOLOGIE**).

La codéine passe dans le lait maternel humain. Chez les femmes qui métabolisent la codéine normalement (activité normale de l'isoenzyme CYP2D6), la quantité de codéine qui passe dans le lait maternel est faible et proportionnelle à la dose. **Toutefois, chez certaines femmes qui métabolisent la codéine très rapidement (voir CONTRE-INDICATIONS, Métaboliseurs ultra-rapides de la codéine), les concentrations sériques du métabolite actif de la codéine, la morphine, sont plus élevées que prévu. Cela donne lieu à des concentrations de morphine plus élevées que prévu dans le lait maternel et à des concentrations sériques de morphine élevées et potentiellement dangereuses chez le nourrisson allaité. On doit expliquer aux mères qui prennent de la codéine quand obtenir des soins médicaux d'urgence et comment repérer les signes et les symptômes de toxicité chez le nouveau-né, tels qu'une somnolence ou une sédation, une difficulté à téter, une difficulté respiratoire ou une hypotonie. Par conséquent, l'emploi de la codéine par la mère peut entraîner des effets indésirables graves, y compris la mort, chez l'enfant allaité.**

Compte tenu des risques associés à l'exposition du nourrisson à la codéine et à la morphine par le biais du lait maternel, COACTIFED® est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

Le médecin doit surveiller de près la mère et l'enfant et informer le pédiatre de l'utilisation de la codéine pendant l'allaitement.

Gériatrie (> 65 ans) : En général, la dose pour une personne âgée devrait être établie avec prudence. La dose initiale, qui doit normalement se situer dans la partie inférieure de l'intervalle de doses, peut être augmentée graduellement, compte tenu de la fréquence accrue des diminutions de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes et des autres pharmacothérapies. Le médicament est plus susceptible de provoquer des effets indésirables chez les personnes âgées, notamment des effets neurologiques de type anticholinergique et une excitation paradoxale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans) : COACTIFED[®] ne doit pas être prescrit aux patients de moins de 18 ans (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Chez les jeunes enfants, le centre respiratoire est particulièrement sensible aux effets dépressifs des antitussifs opioïdes. De plus, certains enfants pourraient être des métaboliseurs ultra-rapides de la codéine (voir **CONTRE-INDICATIONS, Métaboliseurs ultra-rapides de la codéine**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

L'usage clinique du produit a permis de constater que la posologie normale pour adultes convient aux patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée, bien qu'il soit recommandé de faire preuve de prudence (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, CONTRE-INDICATIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Aucune étude spécifique n'a été effectuée sur l'administration de COACTIFED[®], de la triprolidine, de la pseudoéphédrine ou de la codéine chez des patients présentant une atteinte hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

La prudence est nécessaire lorsqu'on administre COACTIFED[®] à des patients présentant une atteinte rénale légère, en particulier si elle est accompagnée d'une maladie cardiovasculaire (voir **CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Aucune étude spécifique n'a été effectuée sur l'administration de COACTIFED[®], de la triprolidine ou de la codéine chez des patients présentant une atteinte rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables pouvant survenir chez certains patients sont la nervosité, l'insomnie, la sédation, la somnolence, les étourdissements, un trouble de la vigilance, une anomalie de la coordination, une sécheresse de la bouche, du nez et de la gorge, des nausées et des vomissements.

Triprolidine

La triprolidine peut causer de la sédation, de la somnolence et des étourdissements. Elle peut aussi affecter la vigilance et la coordination. Des éruptions cutanées, avec ou sans irritation, ont été signalées à l'occasion. Une sécheresse de la bouche, du nez et de la gorge de même qu'une tachycardie, une excitation paradoxale*, de la confusion**, des cauchemars***, des hallucinations***, une vision trouble, un épaississement des sécrétions bronchiques, une rétention urinaire, une éruption cutanée, de l'urticaire et des troubles gastro-intestinaux, notamment des nausées et des vomissements, peuvent également survenir.

* Les enfants et les personnes âgées sont davantage prédisposés à l'excitation paradoxale (p. ex., hausse de l'énergie, agitation, nervosité).

** Les personnes âgées sont plus sujettes à la confusion.

*** Les hallucinations et les cauchemars ont été signalés principalement chez les enfants.

Pseudoéphédrine

Des symptômes d'excitation du SNC peuvent apparaître, y compris de la nervosité, de l'agitation, des troubles du sommeil, des étourdissements et, dans de rares cas, des hallucinations. La xérostomie, des nausées et des vomissements peuvent survenir. La pseudoéphédrine a parfois causé des éruptions cutanées, avec ou sans irritation. Il y a eu des cas occasionnels de rétention urinaire chez des hommes recevant ce médicament; une hypertrophie de la prostate a pu être un facteur prédisposant important. Une dysurie, une augmentation de la tension artérielle (pas importante sur le plan clinique aux doses thérapeutiques), une dermatite allergique (une variété de réactions allergiques cutanées, avec ou sans caractéristiques générales comme le bronchospasme et l'œdème de Quincke, ont été signalées après l'utilisation de la pseudoéphédrine), de la tachycardie et des palpitations peuvent également se manifester.

Codéine

Certains patients peuvent présenter des étourdissements, une aggravation des céphalées en cas d'usage prolongé du médicament, de la somnolence, un prurit et de la sudation.

À des doses thérapeutiques, la codéine est moins susceptible que la morphine de produire des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents associés à la codéine sont les nausées, les vomissements, la dyspepsie et la constipation. La miction peut être difficile. La xérostomie, des vertiges, une sensation de tête légère, la tachycardie, des éruptions cutanées

et de l'urticaire peuvent également apparaître. Ces effets sont plus fréquents chez les patients ambulatoires que chez ceux qui sont alités. Les doses thérapeutiques de codéine provoquent parfois des hallucinations. Une pancréatite aiguë chez des patients ayant des antécédents de cholécystectomie et des symptômes de dépression du SNC peuvent également se manifester.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

COACTIFED[®] ne doit pas être utilisé en même temps qu'un médicament contre la toux et le rhume contenant un antihistaminique, un sympathomimétique et un antitussif.

COACTIFED[®] contient de la pseudoéphédrine et peut donc interagir avec des médicaments qui agissent sur l'appareil cardiovasculaire tels que le brétylium, la guanéthidine, le méthyl dopa et les inhibiteurs des récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques.

L'administration concomitante de chlorhydrate de pseudoéphédrine et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou dans les deux semaines suivant l'arrêt d'un IMAO) peut entraîner une crise hypertensive. Les effets anticholinergiques de la triprolidine sont intensifiés par les IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Les analgésiques opiacés peuvent interagir avec les IMAO et entraîner un syndrome sérotoninergique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'utilisation concomitante de COACTIFED[®] avec des antidépresseurs tricycliques ou avec des sympathomimétiques (tels que les décongestionnants, les coupe-faim et les psychostimulants du type amphétamine), qui agissent sur le catabolisme des amines sympathomimétiques, peut causer une augmentation de la tension artérielle.

La codéine, à l'instar d'autres opioïdes, peut contrer les effets du métoclopramide et de la dompéridone sur la motilité gastro-intestinale.

Interactions avec les benzodiazépines et d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) (incluant l'alcool) : En raison de leurs effets pharmacologiques additifs, l'emploi concomitant de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex., autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès et doit donc être évité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Effets neurologiques**, **Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool)** et **Dysfonctionnement psychomoteur**). COACTIFED[®] ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables dangereux.

Effets du médicament sur le mode de vie

Les personnes prenant ce médicament doivent s'abstenir de consommer de l'alcool (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'administration de COACTIFED[®] est à éviter chez les patients qui sont ou que l'on soupçonne d'être porteurs du phénotype du CYP2D6 dit métaboliseur ultra-rapide. Il convient d'aviser les patients de consulter un médecin si leurs symptômes persistent pendant plus de 3 jours. On ne doit pas augmenter la dose ni la fréquence d'administration du médicament.

Éviter l'emploi avec d'autres décongestionnants, produits contenant un antihistaminique ou d'autres agents renfermant de la codéine, y compris les médicaments contre la toux et le rhume (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

Prendre 10 mL de sirop toutes les 8 heures ou toutes les 6 heures. Ne pas dépasser 4 doses par jour (24 heures).

COACTIFED[®] est contre-indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

La codéine, y compris COACTIFED[®], doit être prescrite à la plus faible dose efficace pendant la période la plus courte possible. Le médicament doit être administré au besoin et non selon un intervalle posologique précis.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'usage clinique du produit a permis de constater que la posologie normale pour adultes convient aux patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée. COACTIFED[®] est contre-indiqué chez les patients accusant une atteinte hépatique sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Aucune étude spécifique n'a été effectuée sur l'administration de COACTIFED[®], de la triprolidine, de la pseudoéphédrine ou de la codéine chez des patients présentant une atteinte hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale

La prudence est nécessaire lorsqu'on administre COACTIFED[®] à des patients présentant une atteinte rénale légère ou modérée, en particulier si elle est accompagnée d'une maladie cardiovasculaire (voir **CONTRE-INDICATIONS**). COACTIFED[®] est contre-indiqué chez les patients accusant une atteinte rénale sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Aucune étude spécifique n'a été effectuée sur l'administration de COACTIFED[®], de la triprolidine, de la pseudoéphédrine ou de la codéine chez des patients présentant une atteinte rénale.

Gériatrie

Des cas de dépression respiratoire sont survenus chez des personnes âgées ayant reçu de fortes doses initiales d'opioïdes alors qu'elles n'étaient pas tolérantes aux opioïdes, ou ayant reçu des opioïdes en concomitance avec d'autres médicaments pouvant causer la dépression respiratoire. Le traitement par COACTIFED[®] doit être mis en route à une faible dose, laquelle peut être augmentée progressivement jusqu'à l'atteinte de l'effet désiré (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Bien que l'on n'ait pas effectué d'études spécifiques sur COACTIFED[®] dans ce groupe d'âge, on s'attend à ce que le médicament soit plus susceptible de provoquer des effets indésirables chez les personnes âgées. Par conséquent, il est conseillé de prescrire des doses réduites et d'exercer une étroite surveillance, en particulier dans les cas d'atteinte rénale, hépatique ou mentale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Élimination

COACTIFED[®] doit être conservé en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. COACTIFED[®] ne doit pas être pris devant des enfants, car ils pourraient tenter de faire la même chose.

COACTIFED[®] ne doit jamais être jeté à la poubelle. Il est recommandé de rapporter le médicament à une pharmacie participant à un programme de récupération. Les préparations de COACTIFED[®] inutilisées ou périmées doivent être éliminées dès qu'elles ne servent plus afin de prévenir les expositions accidentelles au produit (notamment chez les enfants et les animaux de compagnie).

Dose oubliée

Comme il n'y a pas de schéma posologique fixe, prendre COACTIFED[®] au besoin, pour soulager la toux. Ne pas dépasser 4 doses par jour (24 heures).

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

En cas de surdosage chez les enfants, les ingrédients entrant dans la composition du médicament peuvent provoquer des hallucinations, des convulsions et la mort. Les symptômes de toxicité chez l'enfant sont notamment l'iridoplégie, la rougeur du visage, la

xérostomie, la fièvre, l'excitation, les hallucinations, l'ataxie, l'incoordination, l'athétose, les convulsions tonico-cloniques et la dépression postcritique.

Outre les effets indésirables observés aux doses recommandées, un surdosage de codéine peut se traduire par une euphorie passagère, la somnolence, des étourdissements, la fatigue, une diminution de la sensibilité, une perte de sensation, des vomissements, une excitation passagère chez les enfants, et parfois chez les adultes, un myosis évoluant vers la micropupille avec absence de réaction à la lumière, un prurit parfois accompagné d'éruptions cutanées ou d'urticaire et une peau moite et froide associée à une cyanose tachetée. Dans les cas plus graves, le surdosage peut entraîner un relâchement musculaire et une diminution ou l'abolition des réflexes profonds et superficiels, ainsi que le signe de Babinski. On observe parfois une diminution marquée de la fréquence respiratoire associée à une ventilation pulmonaire inadéquate donnant lieu à la cyanose, ainsi que de la somnolence, de l'ataxie et, plus rarement, de l'œdème pulmonaire, des pauses respiratoires, un myosis, des convulsions, un collapsus et une rétention urinaire. Les signes de toxicité mortelle sont le choc, l'œdème pulmonaire, la pneumonie par aspiration ou la pneumonie hypostatique et l'arrêt respiratoire, la mort survenant de 6 à 12 heures après le surdosage. Des signes de libération de l'histamine ont été observés.

Un surdosage d'antihistaminiques peut provoquer des hallucinations, des convulsions, voire la mort, en particulier chez les enfants. Les antihistaminiques sont plus susceptibles de provoquer des étourdissements, la sédation et l'hypotension chez les personnes âgées. Un surdosage de triprolidine entraînera vraisemblablement des effets semblables à ceux figurant dans la section des effets indésirables et peut occasionner des réactions allant de la dépression à la stimulation du SNC, cette dernière étant particulièrement probable chez les enfants. Des signes et des symptômes atropiniques (xérostomie, iridoplagie, bouffées de chaleur, tachycardie, hallucinations, convulsions, rétention urinaire, arythmies et coma) peuvent également apparaître. D'autres symptômes peuvent inclure l'ataxie, la faiblesse, la dépression respiratoire, la sécheresse de la peau et des muqueuses, l'hyperpyrexie, les tremblements, la psychose et des convulsions.

Le surdosage de pseudoéphédrine peut causer une stimulation excessive du SNC se traduisant par de l'excitation, de la nervosité, de l'anxiété, des tremblements, de l'agitation et de l'insomnie. Les autres effets du surdosage sont notamment la tachycardie, l'hypertension, la pâleur, la mydriase, l'hyperglycémie et la rétention urinaire. Un surdosage grave peut provoquer non seulement la psychose, la tachypnée ou l'hyperpnée, des hallucinations, une crise hypertensive, des convulsions ou du délire, mais aussi une dépression du SNC accompagnée de coma, de somnolence, de stupeur ou de dépression respiratoire chez certaines personnes. Les arythmies (y compris la fibrillation ventriculaire) peuvent entraîner l'hypotension et le collapsus cardiovasculaire. On peut observer une hypokaliémie sévère, qui est probablement attribuable à une redistribution du potassium plutôt qu'à un déficit potassique. Aucune atteinte organique ni aucun trouble métabolique important n'a été associé au surdosage de pseudoéphédrine.

Traitement

S'il est instauré dans les 4 heures suivant le surdosage, le traitement vise à réduire l'absorption du médicament. On doit faire vomir le patient s'il est conscient, et ce même à la suite de vomissements spontanés. Sinon, le lavage gastrique est indiqué. Il faut prendre les précautions appropriées pour éviter l'aspiration, surtout chez les enfants. Il convient d'administrer une suspension de charbon ou un autre agent approprié par instillation dans l'estomac après avoir provoqué les vomissements ou effectué le lavage gastrique. L'utilisation d'un purgatif salin ou du lait de magnésie peut être utile en complément de ces mesures.

Si le patient est inconscient, on doit protéger les voies aériennes au moyen d'une sonde endotrachéale à ballonnet avant d'essayer d'évacuer le contenu gastrique. Des soins infirmiers et des soins intensifs d'appoint sont alors nécessaires, comme chez tout patient comateux. Si la respiration est considérablement entravée, les moyens les plus efficaces de procurer une oxygénation suffisante consistent à maintenir les voies respiratoires dégagées et à assurer une ventilation assistée.

L'hypotension est un signe précoce de collapsus cardiovasculaire imminent et doit par conséquent être traitée de façon vigoureuse.

Il ne faut pas utiliser de stimulants du SNC. Les convulsions doivent être stabilisées à l'aide d'une dose conservatrice de diazépam ou d'un barbiturique à courte durée d'action qui sera répétée au besoin. On peut aussi envisager de recourir à la physostigmine pour maîtriser les convulsions d'origine centrale.

L'emploi d'un cryosac ou la toilette du patient à l'aide d'une éponge imbibée d'eau fraîche, mais pas d'alcool, peuvent atténuer la fièvre fréquemment observée chez l'enfant.

Dans les cas de surdosage de codéine, une stimulation continue visant à éveiller le patient, sans l'épuiser, est salutaire pour prévenir le coma. L'oxygénothérapie intermittente ou continue est habituellement indiquée, tandis que la naloxone est utile en tant qu'antidote de la codéine. Des soins infirmiers rigoureux sont essentiels.

Les purgatifs salins, tels que le lait de magnésie, aident à réduire la concentration des médicaments dans l'intestin en provoquant un appel d'eau dans ce dernier, ce qui accélère l'élimination des médicaments.

Les bloqueurs adrénergiques sont des antidotes de la pseudoéphédrine. Dans la pratique, l'agent le plus utile est le propranolol, un bêtabloquant indiqué en présence de signes de toxicité cardiaque.

Il n'existe aucun antidote spécifique de la triprolidine. On ne doit pas administrer d'histamine.

La pseudoéphédrine et la codéine sont théoriquement dialysables. Cependant, les méthodes de dialyse en clinique n'ont pas été établies.

Dans les graves cas de surdosage, il est essentiel d'assurer la surveillance continue de l'activité cardiaque (ÉCG) et des concentrations plasmatiques d'électrolytes afin d'administrer, au besoin, du potassium par voie i.v. On peut employer des vasopresseurs pour traiter l'hypotension et du diazépam par voie parentérale pour neutraliser la stimulation excessive du SNC. Les stimulants sont à proscrire.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamique

Pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine a une activité sympathomimétique directe et indirecte et est un décongestionnant efficace des voies respiratoires supérieures. Elle produit dans une moindre mesure que l'éphédrine une tachycardie et une élévation de la pression artérielle systolique de même qu'une stimulation du SNC. L'effet décongestionnant de la pseudoéphédrine survient moins de 30 minutes après la prise et persiste au moins pendant 4 heures.

Tripolidine

La tripolidine est un antagoniste puissant et compétitif des récepteurs H₁. Étant donné que ce médicament est une alkylamine, il possède une activité anticholinergique minime. La tripolidine procure un soulagement symptomatique chez les patients atteints d'affections que l'on pense être liées totalement, ou partiellement, à la libération d'histamine. Après l'administration orale d'une dose unique de 2,5 mg de tripolidine à des adultes, le délai d'action du médicament, déterminé par le temps nécessaire pour contrer les papules œdémateuses et les cercles érythémateux cutanés provoqués par l'histamine, a été de 1 à 2 heures. Les effets maximaux se sont produits environ 3 heures après, et bien qu'ils aient diminué par la suite, on a pu encore noter une inhibition importante des papules œdémateuses et des cercles érythémateux 8 heures après l'administration d'une dose unique.

Codéine

La codéine est métabolisée par l'enzyme hépatique CYP2D6 en morphine, son métabolite actif. Ce dernier est un agoniste des récepteurs des opiacés doté d'action analgésique, antitussive et antidiarrhéique.

Pharmacocinétique

Absorption

La pseudoéphédrine, la tripolidine et la codéine sont bien absorbées à partir de l'intestin après leur administration par voie orale.

Tripolidine et pseudoéphédrine

Après l'administration de 10 mL de sirop ACTIFED[®] (contenant 2,5 mg de chlorhydrate de tripolidine et 60 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine) à des volontaires adultes sains,

- la concentration plasmatique maximale (C_{\max}) de la tripolidine était de 6,0 ng/mL et elle a été atteinte environ 1,5 heure après l'administration du médicament;
- la C_{\max} de la pseudoéphédrine était d'environ 180 ng/mL et elle a été atteinte en un T_{\max} d'environ 1,5 heure après l'administration du médicament.

Codéine

Après l'administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales ont été atteintes en approximativement 1 heure. Les concentrations plasmatiques maximales de la codéine se situent entre 100 et 300 ng/mL après la prise de doses thérapeutiques normales.

Distribution

Les volumes de distribution apparents (V_d/F) sont d'environ :

- 7,5 L/kg pour la tripolidine;
- 2,8 L/kg pour la pseudoéphédrine;
- 3,6 L/kg pour la codéine.

Métabolisme et excrétion

Tripolidine

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) de la tripolidine était d'environ 3,2 heures. Des études chez l'animal sur des enzymes microsomales hépatiques ont révélé la présence de plusieurs métabolites de la tripolidine et la prédominance d'un produit oxydé du groupement méthyle de la molécule de toluène. Chez l'homme, on a signalé que seulement 1 % environ d'une dose administrée est éliminée sous forme de tripolidine inchangée sur une période de 24 heures. La clairance corporelle totale apparente de la tripolidine (Cl/F) était d'environ 30 à 37 mL/min/kg. La constante de vitesse d'élimination (k_e) était d'environ 0,26 h⁻¹.

Pseudoéphédrine

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) de la codéine était d'environ 5,5 heures. La pseudoéphédrine est partiellement métabolisée dans le foie par N-déméthylation en norpseudoéphédrine, un métabolite actif. La pseudoéphédrine et son métabolite sont excrétés dans l'urine; de 55 à 90 % d'une dose est excrétée sous forme inchangée. La clairance corporelle totale apparente de la pseudoéphédrine (Cl/F) était d'environ 7,5 mL/min/kg. La constante de vitesse d'élimination (k_e) était d'environ 0,13 h⁻¹. L'élimination urinaire est accélérée lorsque l'urine se trouve acidifiée; inversement, elle est ralentie lorsque le pH de l'urine augmente.

Codéine

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) de la codéine était d'environ 3 à 4 heures.

La codéine est métabolisée par O-déméthylation en morphine et par N-déméthylation en norcodéine sous l'effet de l'enzyme hépatique CYP2D6. La codéine et ses métabolites subissent aussi une glucuroconjugaison et une sulfoconjugaison dans le foie.

Les personnes porteuses hétérozygotes de l'allèle CYP2D6*2A sont considérées comme des métaboliseurs ultra-rapides de la codéine. Dans ce groupe, l'enzyme CYP2D6 est induite et la transformation de la codéine en morphine par O-déméthylation s'en trouve accrue. Les métaboliseurs rapides ou ultra-rapides de la codéine sont exposés à un plus grand risque d'effets indésirables associés à la toxicité des opioïdes à des doses couramment prescrites (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Après administration par voie orale, environ 86 % de la dose est excrétée dans l'urine en 24 heures sous forme de molécule libre et principalement sous forme de métabolites. Des quantités négligeables de codéine ont été retrouvées dans les fèces. On retrouve de 6 à 8 % de la dose administrée sous forme inchangée dans l'urine en 24 heures, taux pouvant augmenter à environ 10 % lorsque le pH urinaire est réduit.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Cinq millilitres de sirop transparent rouge foncé renferment 2 mg de chlorhydrate de triprolidine, 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine et 10 mg de phosphate de codéine. Le sirop contient également du méthylparabène, du saccharose, de la glycérine, du benzoate de sodium, du colorant rouge et un arôme. Sans alcool. Flacons de 100 mL.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

TOXICOLOGIE

Mutagénicité

La triprolidine ne s'est pas révélée mutagène dans des cellules bactériennes dans un test d'Ames.

La pseudoéphédrine n'a pas été génotoxique dans une batterie de tests *in vivo* et *in vitro* effectués sur des systèmes bactériens et mammifères.

La codéine n'a pas été mutagène *in vitro* dans des cellules bactériennes ni *in vivo* dans le test de formation des micronoyaux chez la souris.

Cancérogénicité

La triprolidine et la codéine ne se sont pas révélées cancérogènes dans des tests effectués chez la souris et le rat.

Les données sont insuffisantes pour déterminer si la pseudoéphédrine a un potentiel cancérogène.

Tératogénicité

La triprolidine n'a pas produit d'effets tératogènes à des doses orales atteignant 125 mg/kg/jour chez le rat ou 100 mg/kg/jour chez le lapin.

La pseudoéphédrine n'a pas produit d'effets tératogènes à des doses orales atteignant 432 mg/kg/jour chez le rat ou 200 mg/kg/jour chez le lapin.

La codéine n'a pas produit d'effets tératogènes à des doses orales atteignant 120 mg/kg/jour chez le rat ou 30 mg/kg/jour chez le lapin. Cependant, à une dose de 120 mg/kg/jour, on a observé une augmentation de la mortalité chez des embryons de rats vers la période de l'implantation.

Fertilité

On ne dispose d'aucune information sur l'effet de COACTIFED[®] sur la fertilité chez l'humain. L'administration orale de pseudoéphédrine à des rats, à des doses de 100 mg/kg/jour chez des mâles et de 20 mg/kg/jour chez des femelles, n'a pas altéré la fertilité, ni le développement morphologique ni la survie.

Aucune étude n'a été effectuée chez des animaux pour déterminer si la triprolidine ou la codéine peuvent altérer la fertilité.

VEUILLEZ LIRE CES RENSEIGNEMENTS POUR UTILISER VOTRE MÉDICAMENT EFFICACEMENT ET EN TOUTE SÉCURITÉ

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

N^oCOACTIFED[®]

Sirop

(chlorhydrate de triprolidine – chlorhydrate de pseudoéphédrine – phosphate de codéine)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **COACTIFED[®]** et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Le présent dépliant est un résumé qui ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **COACTIFED[®]**.

Mises en garde et précautions importantes

L'emploi de COACTIFED[®] avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut entraîner une somnolence sévère, une baisse de la vigilance, des troubles respiratoires, le coma et la mort.

À quoi sert COACTIFED[®]?

COACTIFED[®] est utilisé pour soulager temporairement la toux associée à l'allergie ou au rhume. Ce médicament est destiné aux adultes de 18 ans ou plus.

Comment COACTIFED[®] agit-il?

La triprolidine est un antihistaminique. La pseudoéphédrine est un décongestionnant. La codéine agit sur le cerveau pour supprimer la toux.

Quels sont les ingrédients contenus dans COACTIFED[®]?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de triprolidine, chlorhydrate de pseudoéphédrine et phosphate de codéine.

Ingrédients non médicinaux : arôme, glycérine, méthylparabène, colorant rouge, benzoate de sodium et saccharose. Sans alcool.

COACTIFED[®] est offert sous les formes posologiques suivantes :

2 mg de triprolidine, 30 mg de pseudoéphédrine, 10 mg de codéine dans 5 mL de sirop

N'utilisez pas COACTIFED[®] si :

- vous avez moins de 18 ans;
- **vous êtes enceinte, ou vous vous trouvez en phase de travail ou d'accouchement;**

- vous allaitez. La prise de produits contenant de la codéine en période d'allaitement pourrait nuire à votre bébé.
Si vous allaitez et prenez COACTIFED[®], consultez immédiatement un médecin si votre bébé a une somnolence excessive, semble endormi, a de la difficulté à s'allaiter ou à respirer, et semble mou (manque de tonus musculaire). Ces symptômes sont graves pour le bébé et peuvent être mortels. Dites au médecin de votre bébé que vous allaitez et que vous avez pris COACTIFED[®];
- vous avez appris de votre médecin que vous êtes un métaboliseur ultra-rapide de la codéine. Cela peut donner lieu à une surdose de codéine, même aux doses recommandées chez l'adulte;
- vous avez une toux chronique, comme dans les cas d'asthme, de tabagisme ou d'emphysème, ou lorsque la toux est accompagnée d'une grande quantité de sécrétions;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien ou d'une élévation de la pression intracrânienne;
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) (p. ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranilcypromine, moclobémide ou sélégiline);
- vous souffrez d'hypertension artérielle ou de maladie cardiaque sévère;
- vous souffrez d'une maladie sévère du foie ou des reins;
- vous avez un phéochromocytome (tumeur des glandes surrénales);
- vous souffrez d'une colite ulcéreuse;
- vous êtes à risque de subir des convulsions;
- vous êtes allergique à ce médicament, à d'autres opioïdes, à d'autres antihistaminiques, aux parabènes (le produit contient du méthylparabène) ou à tout ingrédient contenu dans ce médicament (voir « Quels sont les ingrédients contenus dans COACTIFED[®]? »);
- vous souffrez d'asthme sévère, d'un trouble de la respiration, de bronchite, d'emphysème ou de toute autre affection respiratoire;
- vous avez un blocage intestinal ou présentez un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous prenez un médicament contre la toux et le rhume, un médicament pour traiter le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ou un coupe-faim.

Pour éviter les effets indésirables et utiliser correctement le médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre COACTIFED[®]. Discutez de tout problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si :

- vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments d'ordonnance ou de substances illicites;
- vous souffrez d'hypertension ou d'hypotension artérielle, d'une maladie ou d'un trouble du cœur, du foie ou des reins, de diabète, de glaucome, d'un trouble de la thyroïde ou de la vésicule biliaire, y compris les calculs biliaires, d'hypertrophie de la prostate ou d'une difficulté à uriner, d'ulcères, d'occlusion intestinale ou de douleur

ou d'infection abdominales (comme une inflammation de l'appendice ou du pancréas), ou d'épilepsie;

- vous souffrez d'une constipation chronique ou grave;
- vous avez plus de 65 ans ou souffrez d'une maladie chronique;
- vous souffrez d'asthme ou avez une toux persistante ou chronique ou tout autre trouble respiratoire (difficulté à respirer);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression;
- vous prenez des tranquillisants, des sédatifs, des antihistaminiques sédatifs ou d'autres médicaments ayant un effet déprimeur;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre;
- vous souffrez de diabète, car le sirop COACTIFED[®] contient du saccharose.

Autres mises en garde à connaître :

La prise accidentelle de COACTIFED[®] peut entraîner une surdose mortelle. Cela est particulièrement vrai pour les enfants. Gardez COACTIFED[®] hors de la vue et de la portée des enfants.

Comme c'est le cas pour tous les opioïdes, prendre COACTIFED[®] peut vous rendre dépendant. Ne dépassez pas la dose que le médecin vous a prescrite.

Si vous avez pris COACTIFED[®] au cours de votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après sa naissance. Ces symptômes peuvent se manifester dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :

- changements de la respiration (p. ex., respiration faible, difficile ou rapide);
 - anormalement difficile à réconforter;
 - tremblements;
 - selles plus importantes, éternuements, bâillements, vomissements ou fièvre;
- consultez immédiatement un professionnel de la santé.**

Conduite et manipulation de machines : N'accomplissez pas de tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à COACTIFED[®]. COACTIFED[®] peut causer :

- de la somnolence;
- des étourdissements; ou
- une sensation de tête légère.

Ces manifestations peuvent habituellement se produire après la prise de la première dose et lorsque la dose est augmentée.

COACTIFED[®] n'est pas recommandé à quiconque souffre ou est susceptible de souffrir de troubles respiratoires tels que :

- infections pulmonaires ou maladies respiratoires;
- troubles neuromusculaires;
- problèmes cardiaques sévères;
- récents traumatismes multiples ou interventions chirurgicales importantes.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec COACTIFED[®] :

- les autres médicaments contre la toux (antitussifs) ou décongestionnants;
- les antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies);
- les antidépresseurs (pour le traitement de la dépression et d'autres troubles de l'humeur). Ne prenez pas COACTIFED[®] en même temps que des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou si vous en avez pris au cours des 14 derniers jours;
- les médicaments utilisés pour traiter un trouble mental ou émotionnel grave (par exemple la schizophrénie);
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les problèmes cardiaques (par exemple les bêtabloquants);
- l'alcool. Cela comprend les médicaments sur ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool. Ne buvez pas d'alcool lorsque vous prenez COACTIFED[®]. Cela peut entraîner les effets suivants :
 - somnolence;
 - respiration anormalement lente ou faible;
 - effets indésirables graves; ou
 - surdose mortelle;
- les analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur);
- les anesthésiques généraux (médicaments utilisés au cours d'une intervention chirurgicale);
- les benzodiazépines (médicaments utilisés pour vous aider à dormir ou qui aident à réduire l'anxiété);
- la dompéridone et le métoclopramide, des produits souvent utilisés pour traiter les nausées et les vomissements et faciliter le passage des aliments dans les voies digestives;
- les antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements);
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos.

Comment prendre COACTIFED[®] :

Prenez toujours COACTIFED[®] en suivant à la lettre les directives de votre médecin. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Le médecin doit prescrire COACTIFED[®] à la plus faible dose efficace pendant la période la plus courte possible. Prenez ce médicament seulement **au besoin**. Ne prenez une dose de COACTIFED[®] que si vous en avez besoin pour soulager la toux. Ne prenez pas le médicament pendant plus de 3 jours à moins d'indication contraire de votre professionnel de la santé.

Dose habituelle pour adultes :

Ne pas dépasser 4 doses en 24 heures.

Adultes : 10 mL de sirop 3 ou 4 fois par jour.

Surdose :

Si vous croyez avoir trop pris de COACTIFED[®], communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Les signes de surdose sont notamment les suivants :

- respiration anormalement lente ou faible;
- étourdissements;
- confusion;
- somnolence extrême;
- mal de cœur (nausées);
- vomissements;
- constipation, manque ou perte d'appétit.

Dose oubliée :

Comme il n'y a pas de schéma posologique fixe, prenez COACTIFED[®] au besoin, pour soulager la toux. Ne pas dépasser 4 doses en une journée (24 heures).

Quels sont les effets indésirables possibles associés à COACTIFED[®]?

Voici quelques effets indésirables que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez COACTIFED[®]. Si vous ressentez un effet indésirable qui n'a pas été énuméré, consultez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables sont notamment les suivants :

- somnolence;
- mal de tête;
- étourdissements;
- problèmes de vision;
- faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés;
- vertiges;
- sensation de tête légère, évanouissement;
- difficulté à dormir, cauchemars, diminution de la vigilance;

- nervosité, agitation, légère stimulation;
- essoufflement;
- nausées, vomissements ou manque d'appétit;
- ballonnements;
- sécheresse de la bouche, du nez ou de la gorge;
- éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire;
- sudation;
- constipation.

Consultez votre médecin si vous vous sentez endormi ou somnolent, si vous êtes confus ou si vous avez une respiration peu profonde ou une constipation sévère.

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin sur-le-champ
	Uniquement s'il est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Somnolence		✓	
Dépression : tristesse, variation inexplicée du poids, troubles du sommeil, désintérêt à l'égard des activités habituelles, confusion		✓	
Hypotension : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère		✓	
Évacuation difficile ou douloureuse de l'urine, rétention urinaire		✓	
Altération de la vue : vision trouble, glaucome ou autre trouble visuel		✓	
Épaississement des sécrétions des poumons		✓	
Inflammation du pancréas : douleur abdominale persistante qui s'aggrave en position couchée, nausées, vomissements		✓	

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin sur-le-champ
	Uniquement s'il est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Encéphalopathie (lésion au cerveau) : altération de l'état mental, confusion, incapacité de se concentrer, léthargie			✓
Syndrome de vasoconstriction cérébrale : mal de tête intense et soudain, nausées, vomissements, troubles visuels			✓
Surdose de codéine : hallucinations, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, confusion, sédation ou étourdissements, nausées, vomissements, constipation, manque ou perte d'appétit, muscles flasques/manque de tonus musculaire, peau moite et froide			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation sévère, nausées			✓
Colite ischémique : douleur soudaine au ventre, saignements rectaux ou selles sanguinolentes			✓
Battements de cœur rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques		✓	
Faible pression artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	✓		

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable pénible qui n'est pas énuméré ici ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous invitons à signaler les effets indésirables graves ou inattendus à Santé Canada. L'information sert à déceler de nouveaux problèmes liés à l'innocuité des produits de santé. En tant que consommateur, vous contribuez ainsi à améliorer l'utilisation sans risque des produits de santé.

Il existe trois moyens de déclarer un effet indésirable :

- En ligne, à [MedEffet](#);
- Par téléphone au 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets indésirables par le consommateur et en l'envoyant de l'une ou l'autre des façons suivantes :
 - Par télécopieur, au 1-866-678-6789 (sans frais),
 - Par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets indésirables par le consommateur sont offerts sur le site Internet de [MedEffet](#).

REMARQUE : Si vous désirez plus de renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux. .

Conservation :

Les préparations de COACTIFED[®] inutilisées ou périmées doivent être conservées en lieu sûr afin de prévenir le vol, la mauvaise utilisation ou une exposition accidentelle des enfants et des animaux de compagnie.

Gardez COACTIFED[®] hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Conservez entre 15 et 30 °C à l'abri de la lumière.

Élimination :

COACTIFED[®] ne doit jamais être jeté aux poubelles, car les enfants et les animaux de compagnie pourraient y avoir accès. Les préparations doivent être retournées à une pharmacie pour être éliminées convenablement.

Pour en savoir davantage au sujet de COACTIFED[®] :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui comprend les renseignements sur les médicaments destinés aux consommateurs, sur le site Internet de Santé Canada, sur le site Internet du fabricant <http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur.

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 14 mars 2017

© 2017 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
COACTIFED est une marque déposée, utilisée sous licence par GSK Inc.