ANSM - Mis à jour le : 10/03/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ibuprofène..... 400 mg

Phosphate de codéine hémihydraté..... 60 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : jaune orangé S (E 110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé de forme lenticulaire, de couleur orangée et d'aspect brillant.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes douloureux de courte durée de l'adulte, d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour atténuer les symptômes, la dose efficace la plus faible devra être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir rubrique 4.4).

Réservé à l'adulte

1 lors de la première prise puis 1 comprimé toutes les 6 à 8 heures sans dépasser 3 comprimés par jour.

Mode d’administration

Voie orale.

Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours d'un repas.

Sujets âgés

L'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre. Cependant des précautions sont à prendre (voir rubrique 4.4).

Fréquence d'administration

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur : elles doivent être régulièrement espacées de préférence de 6 heures et d'au moins 4 heures pour les comprimés dosés à 200 mg/30 mg et d'au moins 6 heures pour les comprimés dosés à 400 mg/60 mg.

Les objectifs du traitement et son arrêt

Avant d'instaurer le traitement par ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé, une stratégie thérapeutique précisant la durée et les objectifs du traitement ainsi qu'un plan pour la fin du traitement doivent être convenus avec le patient, conformément aux recommandations relatives à la prise en charge de la douleur. Au cours du traitement, le médecin et le patient doivent être en contact permanent afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, d'envisager son arrêt ou d'ajuster la posologie si nécessaire.

Si un patient ne nécessite plus de traitement par la codéine, il peut être conseillé de réduire progressivement la dose afin de prévenir l'apparition de symptômes de sevrage. En l'absence de contrôle adéquat de la douleur, la possibilité d'une hyperalgésie, d'une tolérance au médicament ou d'une progression de la maladie sous-jacente doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Durée de traitement

Une utilisation fréquente ou prolongée sans surveillance médicale est déconseillée.

Si les symptômes persistent au-delà de 5 jours, si les symptômes s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, le traitement doit être réévalué.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- enfant de moins de 15 ans,
- hypersensibilité à l'ibuprofène ou à la codéine ou à l'un des excipients du produit,
- antécédents d'asthme déclenchés par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que : autres AINS, acide acétylsalicylique,
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébro-vasculaire ou autre hémorragie en évolution,
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- insuffisance hépatique sévère,

- insuffisance rénale sévère,
- insuffisance cardiaque sévère,
- lupus érythémateux disséminé,
- insuffisance respiratoire quel qu'en soit le degré en raison de l'effet dépresseur de la codéine sur les centres respiratoires,
- au cours de l'allaitement en dehors d'une prise ponctuelle,
- grossesse, à partir du début du 6ème mois (24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale
ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé expose à un risque de mort fœtale même après une seule prise en raison de sa toxicité cardio-pulmonaire (constriction du canal artériel et de la survenue d'un oligoamnios voir rubrique 4.3).
Effets chez l'enfant à naitre
ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé expose également le nouveau-né à un risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale), de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire. Voir rubrique 4.6).
ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).
En cas de grossesse planifiée ou au cours des 5 premiers mois (avant 24 semaines d'aménorrhée), ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

LIEES A L'IBUPROFENE

Mises en garde spéciales

L'utilisation concomitante d'ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires" ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique 4.3).

Sujet âgé

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-

dessous).

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les malades présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Toutefois, les données épidémiologiques ne suggèrent pas que les faibles doses d'ibuprofène (? 1200 mg par jour) soient associées à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par ibuprofène qu'après un examen attentif.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par l’ibuprofène Le syndrome de Kounis a été défini comme des symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou hypersensible associée à une constriction des artères coronaires et

pouvant conduire à un infarctus du myocarde.

Effets cutanés

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), tels que la dermatite exfoliative, l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rarement rapportées en association avec l'utilisation d'ibuprofène (voir rubrique 4.8). La plupart de ces réactions sont survenues au cours du premier mois de traitement.

En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, la prise d'ibuprofène doit être immédiatement interrompue et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,
- cirrhose hépatique décompensée.

Une hypokaliémie sévère et une acidose tubulaire rénale ont été signalées suite à l'utilisation prolongée d'ibuprofène à des doses supérieures aux doses recommandées. Ce risque est accru avec l'utilisation de codéine/ibuprofène, étant donné que les patients peuvent devenir dépendants à la codéine (voir la mise en garde relative aux troubles liés à l'utilisation d'opioïdes, rubriques 4.8 et 4.9). Les signes et symptômes comprenaient une diminution du niveau de conscience et une faiblesse généralisée. Une acidose tubulaire rénale induite par l'ibuprofène doit être envisagée chez les patients présentant une hypokaliémie et une acidose métabolique inexpliquées.

Rétention hydro-sodée

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

Hyperkaliémie

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

La prise de ce médicament doit être évitée en cas de traitement avec un autre anti-inflammatoire non stéroïdien, avec un anticoagulant oral, avec du lithium, avec de l'acide acétylsalicylique à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, avec du méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg par semaine, avec les héparines de bas poids moléculaire et apparentés et les héparines non fractionnées (aux doses curatives et/ou chez le sujet âgé), avec le pemetrexed, chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (voir rubrique 4.5).

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

L'ibuprofène peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. C'est ce qui a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsque l'ibuprofène est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l'infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

Précautions particulières d'emploi

L'ibuprofène, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

En cas de troubles de la vue apparaissant en cours de traitement, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.

Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatiques et rénales.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 110) et peut provoquer des réactions allergiques.

LIEES A LA CODEINE

- L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée.

- En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension.

- Comme avec d'autres opioïdes, en cas de contrôle insuffisant de la douleur en réponse à une dose plus élevée de codéine, la possibilité d'une hyperalgésie induite par les opioïdes doit être envisagée. Une réduction de la dose ou une réévaluation du traitement peuvent être indiquées.

En cas de toux productive, la codéine peut entraver l'expectoration.

Sujet âgé : diminuer la posologie initiale de moitié par rapport à la posologie recommandée et l'augmenter secondairement en fonction de la tolérance et des besoins.

Tolérance au médicament et trouble lié à l'usage d'opioïde (abus et dépendance)

Une tolérance, une dépendance physique et psychologique, et un trouble de l'usage d'opioïde (TUO) peuvent apparaitre en cas d'administration répétée d'opioïdes tels qu'ANTARENE CODEINE. L'utilisation répétée d'ANTARENE CODEINE peut entraîner un TUO. Une dose plus élevée et une durée plus longue du traitement par opioïdes peuvent augmenter le risque de développer un TUO. L'abus ou le mésusage intentionnel d'ANTARENE CODEINE peut entraîner un surdosage et/ou le décès.

Des effets cliniques graves, y compris fatals, ont été rapportés en lien avec l'abus et la dépendance à l'association codéine/ibuprofène, en particulier lorsque ces substances sont prises pendant des périodes prolongées à des doses supérieures aux doses recommandées. Il s'agissait notamment de cas de perforations gastro-intestinales, d'hémorragies gastro-intestinales, d'anémie sévère, d'insuffisance rénale, d'acidose tubulaire rénale et d'hypokaliémie sévère associés à la substance ibuprofène.

Le risque de développer un TUO est augmenté chez les patients ayant un antécédent personnel ou familial (parents ou frères et sœurs) de troubles liés à la consommation de substances (y compris troubles liés à l'utilisation d'alcool), chez les fumeurs actifs ou chez les patients ayant des antécédents personnels de problèmes de santé mentale (par ex. dépression majeure, anxiété et trouble de la personnalité).

Avant d'instaurer le traitement par ANTARENE CODEINE et au cours du traitement, les objectifs du traitement et un plan d'arrêt du traitement doivent être convenus avec le patient (voir rubrique 4.2). Avant et pendant le traitement, le patient doit également être informé des risques et des signes du TUO ainsi que des effets graves. En cas d'apparition de ces signes, il convient de conseiller aux patients de contacter leur médecin. Des symptômes de sevrage, tels que l'agitation et l'irritabilité, peuvent survenir à l'arrêt de la prise du médicament.

Les patients devront être surveillés afin de détecter les signes d'une consommation excessive de médicament (par ex. des demandes précoces de renouvellement d'ordonnance). Cela inclut la vérification des médicaments opioïdes et psychoactifs concomitants (tels que les benzodiazépines). Pour les patients présentant des signes et symptômes de TUO, une consultation avec un addictologue doit être envisagée.

Troubles de la respiration liés au sommeil

Les opioïdes peuvent entraîner des troubles de la respiration liés au sommeil, notamment une apnée centrale du sommeil (ACS) et une hypoxémie liée au sommeil. L'utilisation d'opioïdes augmente le risque d'ACS de manière dose-dépendante. Chez les patients présentant une ACS, envisager de réduire la dose totale d'opioïdes.

Affections hépatobiliaires

La codéine peut causer un dysfonctionnement et un spasme du sphincter d'Oddi, augmentant ainsi le risque de symptômes liés aux voies biliaires et de pancréatite. Par conséquent, la codéine/ibuprofène doit être administrée avec prudence chez les patients atteints de pancréatite et de maladies des voies biliaires.

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

LIEES A L'IBUPROFENE

Risque lié à l'hyperkaliémie

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Associations déconseillées

(voir rubrique 4.4)

+ Autres AINS

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour) ou à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou 3 g par jour)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Lithium

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min))

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Ciclosporine, tacrolimus

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

Par ailleurs, réduction de l'effet anti-hypertenseur.

Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate, utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.

Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+ Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

+ Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

De plus, des données expérimentales suggèrent que l'ibuprofène peut inhiber l'effet antiagrégant plaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique lorsqu'ils sont pris de façon concomitante. Toutefois, les limites de ces données *ex vivo* et les incertitudes quant à leur extrapolation en clinique, ne permettent pas d'émettre de conclusion formelle pour ce qui est de l'usage régulier de l'ibuprofène ; par ailleurs, en ce qui concerne l'ibuprofène utilisé de façon occasionnelle, la survenue d'un effet cliniquement pertinent apparaît peu probable.

+ Antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

+ Bêta-bloquants (sauf esmolol)

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ Déférasirox

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

+ Héparines de bas poids moléculaire et apparentés et héparines non fractionnées (aux doses préventives)

Augmentation du risque hémorragique.

LIEES A LA CODEINE

Associations déconseillées

+ Agonistes antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine)

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

+ Alcool

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

+ Naltrexone

Risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.

+ Gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline)

L'utilisation concomitante d'ANTARENE CODEINE avec des gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) peut entraîner une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou le décès (voir rubrique 4.4).

Associations à prendre en compte

+ Autres analgésiques morphiniques agonistes : alfentanil, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, sufentanil, tramadol), antitussifs morphine-like, (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine), antitussifs morphine vrais (codéine, éthylmorphine), benzodiazépines et apparentés, barbituriques, méthadone

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

+ Autres médicaments sédatifs

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines (méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

A partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé, même ponctuelle, est **contre-indiquée**. Une prise même unique à partir de 24 semaines d'aménorrhée justifie un contrôle échographique cardiaque et rénal du fœtus et/ou du nouveau-né.
Sauf nécessité absolue, **ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé ne doit pas être prescrit** chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (avant 24 semaines d'aménorrhée). Le cas échéant, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est

fortement déconseillée.
En cas de prise à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée, une surveillance cardiaque et rénale du fœtus pourrait s'avérer nécessaire.
En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé doit être interrompu.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1er trimestre de grossesse est associé à une augmentation du risque de fausse-couche.

Pour certains AINS, un risque augmenté de malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastroschisis) est également décrit. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire fœtale est passé de moins de 1% à approximativement 1,5% en cas d'exposition au 1er trimestre. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse provoque une perte pré et post-implantatoire accrue, une augmentation de la létalité embryo-fœtale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

Risques associés à l'utilisation au cours du 2ème et 3ème trimestre

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée

La prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque d'atteinte fonctionnelle rénale :

- *In utero* (mise en route de la diurèse fœtale): un oligoamnios peut survenir peu de temps après le début du traitement. Celui-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Il peut se compliquer d'un anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée à un AINS.

- *A la naissance : une insuffisance rénale (réversible ou non) peut être observée voire persister surtout en cas d'exposition tardive et prolongée avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée.*

- A partir de la 20ème semaine d'aménorrhée :

En plus de l'atteinte fonctionnelle rénale (cf. supra), la prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque de **constriction du canal artériel** (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

- A partir de la 24ème semaine d'aménorrhée :

Le risque de **toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) devient plus important et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important et moins réversible que la prise est proche du terme. Cet effet existe même pour une prise ponctuelle

En fin de grossesse (proche du terme), la prise d'AINS expose également la mère et le nouveau-né à :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;

- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

Allaitement

L'ibuprofène et la codéine passent 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 suprathérapeutiques. En conséquence ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement.

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

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges et de troubles de la vue.

Les risques de somnolence peuvent rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

LIES A L'IBUPROFENE

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de l'ibuprofène, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (2400 mg par jour) et sur une longue durée de traitement, peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Effets gastro-intestinaux

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité

- dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire, aggravation d'urticaire chronique.

- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'acide acétylsalicylique ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir rubrique 4.3).

- générales : choc anaphylactique, œdème de Quincke.

Troubles cardiaques

Syndrome de Kounis (fréquence : fréquence indéterminée)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) (y compris érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique) - fréquence très rare.

Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité) - fréquence indéterminée.

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) - fréquence indéterminée.

Réactions de photosensibilité - fréquence inconnue.

Effets sur le système nerveux central

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypokaliémie - fréquence indéterminée.

Une hypokaliémie a été signalée après la mise sur le marché ; généralement à la suite d'une utilisation prolongée du composant ibuprofène à des doses supérieures aux doses recommandées, en raison d'une dépendance à la substance codéine.

Affections des reins et des voies urinaires

Oligurie, insuffisance rénale.

Acidose tubulaire rénale - fréquence indéterminée.

Une acidose tubulaire rénale a été signalée après la mise sur le marché ; généralement à la suite d'une utilisation prolongée du composant ibuprofène à des doses supérieures aux doses recommandées, en raison d'une dépendance à la substance codéine.

Autres

- quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés,
- la découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivite.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées

- hépatiques : rarement élévation des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.
- hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

LIES A LA CODEINE

Aux doses thérapeutiques

Les effets indésirables de la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, mais ils sont plus rares et plus modérés.

Possibilité de :

- sédation, euphorie, dysphorie,
- myosis, rétention urinaire,
- réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash),
- constipation, nausées, vomissements,
- somnolence, états vertigineux,
- bronchospasme, 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 patients cholécystectomisés,
- dysfonctionnement du sphincter d'Oddi (fréquence indéterminée), pancréatite (fréquence indéterminée).

Aux doses supra-thérapeutiques

Risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal, qui peut être observé chez l'utilisateur et le nouveau-né de mère intoxiquée à la codéine.

Pharmacodépendance

L'utilisation répétée d'ANTARENE CODEINE peut entraîner une dépendance au médicament (pharmacodépendance), même aux doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risque individuels du patient, de la posologie et de la durée du traitement opioïde (voir rubrique 4.4).

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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

LIE A L'IBUPROFENE

Symptômes

- Effets non graves : nausées, vomissements, somnolence, léthargie.

- Effets graves : convulsions, atteintes digestives, atteintes rénales.

Une utilisation prolongée à des doses supérieures aux doses recommandées peut entraîner une hypokaliémie sévère et une acidose tubulaire rénale. Les symptômes peuvent inclure une diminution du niveau de conscience et une faiblesse généralisée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Conduite d'urgence

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.

- Evacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique et administration de charbon activé.

- Traitement symptomatique.

LIE A LA CODEINE

Symptômes

- Chez l'adulte : dépression aiguë des centres respiratoires (cyanose, bradypnée), somnolence, rash, vomissements, prurit, ataxie, plus rarement œdème pulmonaire.

- Chez l'enfant (seuil toxique : 2 mg/kg en prise unique) : myosis, bradypnée, pause respiratoire, convulsions, flush et œdème du visage, éruption urticarienne, collapsus, rétention d'urine.

Conduite d'urgence

- Assistance respiratoire.

- Administration de naloxone.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANALGESIQUES OPIOIDES, code ATC : N02AA59.
Association de deux principes actifs :

- Ibuprofène : anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

- Codéine phosphate : analgésique opioïde.

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide aryl-carboxylique. Il possède les propriétés suivantes :

- Antalgique,

- Antipyrétique,
- Anti-inflammatoire,
- Inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.
La codéine est un agoniste morphinique pur.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LIEES A L'IBUPROFENE

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption

La concentration sérique maximale est atteinte 90 minutes environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales chez l'adulte sont proportionnelles à la dose (C_{max} 30,3 ± 4,7 µg/ml après 400 mg).
L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution

L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 p. cent.
Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la 2^e et la 8^e heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.
Après la prise de 400 mg, d'ibuprofène toutes les 6 heures par des femmes qui allaitent, la quantité d'ibuprofène retrouvée dans leur lait est inférieure à 1 mg par 24 heures.

Métabolisme

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Excrétion

L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucoroconjugés.
La demi-vie d'élimination est de 2 heures environ.
Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

LIEES A LA CODEINE

Après ingestion orale, la codéine est bien absorbée et sa biodisponibilité relative par rapport à la voie intramusculaire est de 40 - 70 %. Les concentrations plasmatiques atteignent leur pic en 1 heure puis diminuent avec une demi-vie de 2 à 4 heures. La codéine est métabolisée pour

donner la codéine-6-glucuronide, la morphine et la norcodéine.

L'élimination de la codéine et de ses métabolites se produit quasi-intégralement par voie rénale (85 - 90 %), essentiellement sous forme de conjugués glucuroniques; l'élimination est considérée comme complète au bout de 48 heures. Les pourcentages de la dose administrée (produit libre + conjugué) retrouvés dans les urines sont les suivants : environ 10 % sous forme de morphine, 10 % de norcodéine, 50 - 70 % de codéine. Près de 25 à 30 % de la codéine administrée se lie aux protéines plasmatiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : amidon de maïs, amidon prégélatinisé, acide stéarique, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage : SEPIFILM LP014 (hypromellose, cellulose microcristalline, acide stéarique), SEPISPERSE 3098 orange (hypromellose, cellulose microcristalline, dioxyde de titane (E 171), jaune orangé S (E 110)).

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

8, 10, 15 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

LABORATOIRES DES REALISATIONS THERAPEUTIQUES ELERTE

181-183 RUE ANDRE KARMAN

93300 AUBERVILLIERS

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 397 557 0 0 : 8 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

- 34009 397 558 7 8 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 397 559 3 9 : 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 576 287 8 9 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée.
Prescription limitée à 12 semaines.