

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

® **MERSYNDOL® avec codéine**

Acétaminophène, phosphate de codéine et succinate de doxylamine comprimé

325 mg, 8 mg et 5 mg

Comprimé

Analgésique, antihistaminique

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest
Toronto, ON
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :
30 juin 1982

Date de révision :
01 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 259034

TABLEAU DES MATIÈRES

TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS.....	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	3
4.2 Dose recommandée et modification posologique	3
5 SURDOSAGE	4
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Allaitement.....	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.4 Interactions médicament-médicament.....	13
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
10.1 Mode d'action	14
10.3 Pharmacocinétique.....	15
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	17

RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MERSYNDOL avec codéine est indiqué chez les patients âgés de plus de 18 ans pour le soulagement des céphalées, des symptômes du rhume ainsi que des douleurs musculaires.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acétaminophène, à la doxylamine, à la codéine ou à d'autres opioïdes, ou encore à l'un des ingrédients non médicinaux du produit (voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE)
- Traitement concomitant par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou arrêt du traitement par un IMAO depuis moins de 14 jours (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)
- Dépression ou insuffisance respiratoire, crise d'asthme aigu (*ou crise d'asthme aigu?*) ou autres maladies pulmonaires chroniques préexistantes
- Au cours du dernier trimestre de la grossesse, en cas d'accouchement imminent ou prématuré, ou durant l'allaitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Allaitement)
- Risque de blocage intestinal
- Lésion à la tête
- Crises d'épilepsie
- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase
- Patients connus pour être métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6
- Enfants (âgés de moins de 18 ans) s'appêtant à subir une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie pour traiter une apnée obstructive du sommeil, en raison d'un risque accru d'effets indésirables graves ou menaçant le pronostic vital
- Insuffisance hépatocellulaire grave
- Enfants âgés de moins de 12 ans

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes (18 ans et plus): 1 ou 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures, au besoin. Ne pas dépasser la dose de 12 comprimés au cours d'une période de 24 heures.

5 SURDOSAGE

Symptômes du surdosage

Acétaminophène :

Le risque d'intoxication potentiellement mortelle est accru chez les personnes âgées, les jeunes enfants et les patients atteints de troubles hépatiques, de même qu'en présence d'alcoolisme, de malnutrition chronique et de traitement concomitant par un inducteur enzymatique.

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, sueurs et douleurs abdominales apparaissent généralement au cours des 24 premières heures d'un surdosage avec de l'acétaminophène. Cette période initiale est fréquemment suivie d'une phase asymptomatique après laquelle les lésions hépatiques peuvent se manifester.

Des niveaux accrus de transaminases hépatiques, de lactate déshydrogénase et de bilirubine avec une réduction de taux de prothrombine peuvent apparaître de 12 à 48 heures après un surdosage aigu.

Un surdosage d'acétaminophène peut provoquer une cytolyse hépatique qui peut conduire à une insuffisance hépatocellulaire, un ictère, une hémorragie gastro-intestinale, une acidose métabolique, une hypoglycémie, une encéphalopathie, des dommages au myocarde, une coagulation intravasculaire disséminée, une cardiomyopathie, le coma et la mort. Un surdosage peut également conduire à une pancréatite, à une insuffisance rénale aiguë et à une pancytopenie.

Les facteurs contribuant à une évaluation précise de la toxicité comprennent la quantité de médicament ingérée et surtout la concentration d'acétaminophène dans le sérum mesurée de façon optimale 4 heures après l'ingestion. Lorsque les concentrations sériques d'acétaminophène sont supérieures à 990 mmol/L 4 heures, supérieures à 460 mmol/L 8 heures ou supérieures à 260 mmol/L 12 heures après le moment estimatif de l'ingestion, le patient risque des lésions hépatiques; un traitement par un antidote doit être immédiatement institué.

Un autre indice fiable de la possibilité de lésions hépatiques est la demi-vie dans le sérum. La demi-vie normale de l'acétaminophène chez un adulte en bonne santé est d'environ 2 heures. Si sa demi-vie dans le sérum dépasse 4 heures, on peut présumer qu'il se produira une nécrose hépatique; si sa demi-vie dépasse 12 heures, le coma hépatique est une très forte possibilité.

Phosphate de codéine :

Symptômes : Peut produire de l'euphorie, de la dysphorie, des troubles visuels, de l'hypotension et le coma ou la mort suivant une dépression respiratoire.

L'ingestion de très fortes doses peut provoquer les symptômes suivants : phase initiale d'excitation, anxiété, insomnie parfois suivie de somnolence, aréflexie évoluant vers la stupeur ou le coma, céphalées, myosis, modifications de la tension artérielle, arythmies, sécheresse de la bouche, réactions d'hypersensibilité, froideur et moiteur de la peau, bradycardie, tachycardie, convulsions, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements et dépression respiratoire.

Une intoxication sévère peut provoquer de l'apnée, un collapsus circulatoire, un arrêt cardiaque et la mort.

D'après une évaluation de l'intoxication à la codéine chez des enfants, les symptômes rapportés par ordre décroissant de fréquence comprenaient une sédation, une éruption cutanée, un myosis, des vomissements, des démangeaisons, une ataxie et une tuméfaction cutanée. L'administration de codéine peut comporter un risque d'insuffisance respiratoire.

Les concentrations sanguines de codéine étaient comprises entre 1,4 et 5,6 mg/mL chez huit adultes dont le décès a été attribué principalement au surdosage de codéine.

Succinate de doxylamine :

Symptômes : Sécheresse de la bouche, pupilles dilatées, somnolence, vertige, confusion mentale, agitation ou tachycardie.

Les réactions associées au surdosage par le succinate de doxylamine peuvent varier de la dépression à la stimulation du SNC. La stimulation est particulièrement fréquente chez les enfants; une insomnie, une nervosité, une euphorie, une irritabilité, des tremblements, des cauchemars, des hallucinations et des convulsions peuvent survenir. Des signes et symptômes semblables à ceux observés avec l'atropine (sécheresse de la bouche, mydriase, pupilles fixes ou dilatées, bouffées vasomotrices) peuvent apparaître, de même que des symptômes gastro-intestinaux.

Des cas de rhabdomyolyse sévère ont été rapportés chez l'humain après une surdose de succinate de doxylamine.

Traitement en cas de surdosage

Propres à l'acétaminophène

Malgré l'absence de symptômes précoces importants, les patients doivent être orientés d'urgence à l'hôpital pour une prise en charge médicale immédiate.

Le traitement comporte l'aspiration et le lavage gastriques, idéalement dans les 4 heures suivant l'ingestion du médicament.

Il est recommandé de procéder au dosage plasmatique de l'acétaminophène. La concentration du médicament doit être évaluée au moins 4 heures après l'ingestion (un dosage réalisé plus tôt ne serait pas fiable).

Si l'on soupçonne une intoxication par l'acétaminophène, l'administration intraveineuse d'un donneur de groupe SH, comme la N-acétylcystéine, dans les 10 heures suivant l'ingestion est indiquée. Bien que l'efficacité de la N-acétylcystéine soit optimale lorsque le traitement est instauré durant cette période, celui-ci peut offrir un certain degré de protection même s'il est administré aussi tardivement que 48 heures après l'intoxication; dans un tel cas, la durée du traitement sera toutefois plus longue.

Les autres mesures de soutien dépendront de la gravité, de la nature et de l'évolution des symptômes cliniques de l'intoxication à l'acétaminophène et devront respecter les protocoles de soins intensifs standard.

Propres à la codéine

De façon générale, le traitement doit être symptomatique, c.-à-d. que l'on veillera à rétablir un échange respiratoire adéquat en assurant le dégagement des voies respiratoires et en instaurant une ventilation assistée.

Le chlorhydrate de naloxone, un antagoniste des opioïdes, est un antidote spécifique contre la dépression respiratoire et doit être administré par voie intraveineuse.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Chaque comprimé blanc, rond, plat et à bord biseauté, portant un "S" stylisé en relief sur l'une des faces, contient 325 mg d'acétaminophène, 8 mg de phosphate de codéine et 5 mg de succinate de doxylamine.	Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium, povidone et stéarate de magnésium.

Sans bisulfite, gluten, lactose, parabène ou tartrazine.

Emballage en flacons de polyéthylène haute densité de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La doxylamine et la codéine peuvent toutes deux provoquer de la somnolence chez certains patients. MERSYNDOL avec codéine peut causer de la somnolence ainsi que des troubles de la coordination visuomotrice et de l'acuité visuelle, altérant ainsi les facultés mentales et/ou physiques nécessaires à des tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite automobile et l'utilisation de machines. Il faut prévenir le patient de ne pas conduire de véhicule ni de se servir d'une machine dangereuse jusqu'à ce que sa réponse au médicament ait été déterminée, et d'éviter l'alcool.

Propres au phosphate de codéine

La prise fréquente d'analgésiques pour soulager les céphalées et la migraine, surtout à fortes doses, peut provoquer des maux de tête qu'il ne faut pas traiter en augmentant la dose de l'analgésique en cause. En pareil cas, il faut cesser l'utilisation de l'analgésique et consulter un médecin.

La codéine est transformée en morphine, son métabolite actif, par l'isoenzyme hépatique CYP2D6. Il existe un risque accru de développer une toxicité aux opioïdes chez les métaboliseurs ultrarapides des opioïdes/de la codéine, même à de faibles doses. La prévalence des métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 varie selon le groupe racial et ethnique; on l'estime entre 1,2 % et 2 % chez les Asiatiques, entre 1 % et 6,5 % chez les blancs, entre 3,4 % et 6,5 % chez les Afro-Américains et à 29 % chez les Africains/Éthiopiens. Les symptômes d'une toxicité aux opioïdes comprennent une nausée, des vomissements, une constipation, une perte d'appétit et une somnolence. Cela peut inclure des symptômes de dépression respiratoire et circulatoire dans les cas graves.

Si l'isoenzyme CYP2D6 est absent ou que son activité est faible, la codéine n'exerce pas l'effet thérapeutique prévu. On estime qu'environ 7 % de la population de race blanche présente une carence en CYP2D6.

La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et de benzodiazépines peut entraîner de la sédation, une dépression respiratoire ou un coma, et même se révéler mortelle (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Vu ces risques, opioïdes et benzodiazépines ne doivent être associés que si aucune autre option ne convient. Le cas échéant, il faut prescrire l'opioïde et la benzodiazépine aux plus faibles doses efficaces et les administrer conjointement le moins longtemps possible, tout en surveillant étroitement la survenue de signes et de symptômes de sédation et de dépression respiratoire.

La prise concomitante d'opioïdes, dont la codéine, et d'alcool peut entraîner de la sédation, une dépression respiratoire ou un coma, et même se révéler mortelle (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La consommation d'alcool est déconseillée pendant le traitement.

MERSYNDOL avec codéine ne doit être prescrit qu'après une évaluation minutieuse des risques et des bienfaits en présence :

- de dépendance aux opioïdes
- de constipation chronique
- de troubles s'accompagnant d'une pression intracrânienne élevée et d'un traumatisme crânien. La codéine peut élever la pression du liquide céphalorachidien et accentuer l'effet de dépression respiratoire. Comme les autres narcotiques, la codéine entraîne des effets indésirables qui peuvent masquer l'évolution clinique du traumatisme crânien;
- d'altération de la conscience.
- d'une fonction respiratoire compromise (attribuable à l'emphysème, la cyphoscoliose ou l'obésité sévère) et d'une maladie pulmonaire obstructive chronique

La prudence s'impose chez les patients ayant subi une cholécystectomie. La contraction du sphincter d'Oddi peut provoquer des symptômes rappelant ceux d'un infarctus du myocarde ou intensifier les symptômes de la pancréatite.

La prudence s'impose chez les patients atteints de troubles convulsifs.

En cas de traitement prolongé, il faut procéder à la numération globulaire et à des épreuves des fonctions hépatique et rénale.

MERSYNDOL avec codéine doit être administré avec prudence en présence d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale, d'hypotension, d'hyperplasie bénigne de la prostate, de sténose urétrale, d'insuffisance surrénale (maladie d'Addison), d'hypothyroïdie, de sclérose en plaques, de colite ulcéreuse chronique, de troubles de la vésicule biliaire et d'affections s'accompagnant d'une capacité respiratoire réduite, comme l'emphysème, la cyphoscoliose et l'obésité sévère.

Les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets de ce médicament, et notamment plus en proie à la dépression respiratoire, à l'hypertrophie et à l'obstruction prostatique, à l'insuffisance rénale liée à l'âge et à des effets indésirables dus à une rétention urinaire provoquée par l'opioïde.

Propres à l'acétaminophène

Pour éviter le surdosage, s'assurer qu'aucun des autres médicaments administrés en concomitance ne contienne d'acétaminophène.

MERSYNDOL avec codéine doit être utilisé avec prudence et sur avis médical dans les cas suivants :

- Insuffisance hépatocellulaire légère ou modérée

- Insuffisance rénale grave
- Alcoolisme (y compris les cas d'arrêt récent de la consommation d'alcool)
- Faibles réserves de glutathion
- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase
- Maladie de Gilbert

Propres à la codéine et à la doxylamine

MERSYNDOL avec codéine doit être administré avec prudence dans les cas suivants :

- Hyperplasie bénigne de la prostate

Propres à la doxylamine :

MERSYNDOL avec codéine doit être administré avec prudence dans les cas suivants :

- Rétention urinaire
- Vulnérabilité au glaucome à angle fermé

Propres aux systèmes organiques :

Gastro-intestinal

Le phosphate de codéine peut causer de la constipation.

Hématologique

Une agranulocytose peut se produire avec l'acétaminophène (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Une hépatotoxicité peut se produire avec de l'acétaminophène, même à des doses thérapeutiques, après un traitement de courte durée et chez les patients sans dysfonctionnement hépatique pré-existant (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Immunitaire

Des réactions allergiques à l'acétaminophène se sont produites, mais elles sont rares. Les patients atteints d'urticaire ou d'œdème de Quincke induit par les salicylates peuvent souffrir de réactivité croisée avec l'acétaminophène.

Peau

Réactions indésirables cutanées graves (RICG) : Des réactions cutanées potentiellement mortelles comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NÉT) ont été signalées avec l'utilisation de l'acétaminophène. Les patients doivent être informés des signes et symptômes et étroitement surveillés pour déceler toute réaction cutanée. Si des symptômes ou des signes de SSJ et de NÉT (p. ex., une éruption cutanée évolutive, souvent accompagnée de cloques ou de lésions des muqueuses) se produisent, les patients doivent cesser immédiatement le traitement par MERSYNDOL avec codéine et consulter un médecin.

Psychiatrique

Il ne faut pas administrer de produits contenant de la codéine pendant une période prolongée. La codéine peut créer une dépendance.

La codéine est assortie d'un risque inhérent de dépendance. Son emploi prolongé à fortes doses

entraîne une tolérance ainsi qu'une dépendance psychologique et physique, et s'il est cessé brusquement, des symptômes de sevrage apparaissent. Il existe une tolérance croisée avec d'autres opioïdes. Chez les patients qui présentent une dépendance aux opioïdes, même s'ils sont en rémission, il faut s'attendre à une récurrence rapide.

Après un traitement prolongé, l'administration de codéine doit être cessée graduellement.

Des cas d'usage abusif de la codéine ont été recensés, y compris chez des enfants et des adolescents. La prudence est particulièrement de mise lors de l'emploi de ce médicament chez des enfants, des adolescents, de jeunes adultes, de même que chez tout patient ayant des antécédents d'usage abusif de médicaments, de drogues et/ou d'alcool.

Rénal

Une insuffisance rénale de type papillaire peut se produire avec l'acétaminophène (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Respiratoire

Chez les patients atteints d'asthme ou d'emphysème pulmonaire, une administration sans discernement du médicament risque de précipiter une insuffisance respiratoire résultant d'un accroissement de la viscosité des sécrétions des bronches et de la suppression du réflexe tussigène (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). La codéine n'est pas recommandée chez les enfants chez qui la fonction respiratoire pourrait être compromise ni chez les enfants âgés de 12 à 18 ans qui présentent des facteurs de risque pouvant accroître leur sensibilité aux effets de dépression respiratoire de la codéine. Ces facteurs de risque comprennent les troubles associés à une hypoventilation, comme l'apnée obstructive du sommeil, l'obésité et la maladie pulmonaire.

Il faut administrer le produit avec précaution aux patients sous sédation ou débilisés et à ceux qui ont subi une thoracotomie ou une laparotomie, car la suppression du réflexe tussigène peut entraîner la rétention des sécrétions après l'opération chez ces patients.

La prudence est de mise chez les patients ayant une sensibilité sous-jacente à l'aspirine ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Surveillance et tests de laboratoire

L'acétaminophène peut fausser les résultats du dosage de l'acide urique par la méthode de l'acide phosphotungstique et de la glycémie par la méthode glucose oxydase-peroxydase.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée sur l'emploi de MERSYNDOL avec codéine pendant la grossesse. Étant donné que l'innocuité de ce médicament pendant la grossesse n'a pas été établie par des essais chez l'humain, il ne faut pas l'utiliser pendant la grossesse à moins, que de l'avis du médecin, les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Il n'y a eu aucune observation d'une augmentation de la fréquence des malformations ou d'autres effets délétères directs ou indirects sur le fœtus chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer qui ont pris de l'acétaminophène et de la doxylamine.

Il existe des preuves insuffisantes de l'innocuité de la codéine pendant la grossesse. Étant donné que le phosphate de codéine traverse la barrière placentaire, on recommande de ne pas l'administrer pendant la grossesse.

La codéine peut provoquer une dépression respiratoire et un syndrome de sevrage chez les nouveau-nés de mères qui ont utilisé de la codéine au cours du troisième trimestre de la grossesse. Par mesure de précaution, l'utilisation de MERSYNDOL avec codéine doit être évitée pendant le troisième trimestre de la grossesse, en cas d'accouchement prématuré et pendant le travail (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1.2 Allaitement

MERSYNDOL avec codéine est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). L'acétaminophène, la doxylamine et la codéine sont excrétés dans le lait maternel humain. La codéine est partiellement métabolisée en morphine par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6), qui est excrété dans le lait maternel. Si les mères qui allaitent entrent dans la catégorie des métaboliseurs CYP2D6 ultrarapides, des niveaux élevés de morphine peuvent être présents dans le lait maternel. Cela peut entraîner des symptômes d'une toxicité aux opioïdes chez la mère et le nouveau-né allaité. Des effets indésirables mettant la vie en danger ou un décès néonatal peuvent se produire, même à des doses thérapeutiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Acétaminophène :

L'incidence de dérangements gastro-intestinaux est moindre qu'après l'administration de salicylates.

Une toxicité hépatique a été associée à l'acétaminophène. Une atteinte hépatique non-mortelle est généralement réversible. Des cas d'hépatite cytolytique, ce qui peut conduire à une insuffisance hépatique aiguë, ont été rapportés.

L'ingestion chronique d'alcool peut être en cause dans le potentiel croissant de toxicité hépatique. Chez les patients dont la fonction hépatique est compromise, l'acétaminophène risque d'exacerber l'insuffisance hépatique.

Il y a eu des rapports de dommages aux reins. Une insuffisance rénale de type papillaire a été rapportée à la suite de la prise de grande quantité d'acétaminophène. On ne possède pas de rapports confirmés de nécrose papillaire des reins avec l'administration de doses thérapeutiques d'acétaminophène seul. L'insuffisance rénale peut se produire à titre d'effet secondaire de l'insuffisance hépatique aiguë.

Des modifications de la formule sanguine (de très rares cas de thrombocytopénie, de neutropénie, de leucopénie ainsi que des cas isolés de pancytopenie) peuvent survenir. On a signalé des cas d'agranulocytose, de purpura thrombocytopénique, de méthémoglobinémie et d'anémie hémolytique, notamment chez les patients présentant un déficit sous-jacent en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

On a signalé de rares cas de crises d'asthme et de bronchospasme.

On a signalé des éruptions cutanées et des cas de dermatite fixe avec prurit (érythème, urticaire). De rares cas de nécrolyse épidermique toxique (NET), de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de pustulose exanthématique aiguë généralisée et d'érythème pigmenté fixe ont été signalés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des réactions d'hypersensibilité, telles qu'un choc anaphylactique, un œdème de Quincke, une difficulté à respirer et une baisse de la pression artérielle ont également été signalées.

Le syndrome de Kounis (angor allergique/infarctus myocardique allergique) a également été signalé.

Des cas d'acidose pyroglutamique ont été signalés chez des patients qui avaient des facteurs de risque de déplétion des réserves de glutathion (fréquence inconnue).

Phosphate de codéine :

Les réactions indésirables au phosphate de codéine peuvent inclure les suivantes :

- Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène
- Troubles ophtalmiques : myosis; la coordination visuomotrice et l'acuité visuelle peuvent être altérées de façon proportionnelle à la dose chez les patients particulièrement sensibles ou prenant des doses élevées
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, constipation, sécheresse de la bouche
- Troubles généraux : fatigue
- Troubles immunitaires : hypersensibilité
- Troubles du système nerveux : convulsions, céphalées, étourdissements, sédation

- Troubles psychiatriques : confusion, dysphorie, euphorie, somnolence. L'emploi prolongé du médicament accroît également le risque de dépendance.
- Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire
- Troubles vasculaires : hypotension
- Dépression respiratoire

Parmi les effets indésirables peu fréquents qui ont été signalés, on note les palpitations et, rarement, l'hyperhidrose et l'agitation. Des cas de prurit ont également été rapportés.

La pancréatite a été très rarement signalée.

Prise à fortes doses pendant une période prolongée, la codéine peut entraîner une dépendance.

Succinate de doxylamine :

Les réactions indésirables à la doxylamine peuvent inclure les suivantes :

- Troubles du système nerveux : stimulation paradoxale, déficit psychomoteur
- Troubles ophtalmiques : vision brouillée
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épaississement des sécrétions dans les voies respiratoires
- Troubles gastro-intestinaux

On a signalé des cas de somnolence, vertige, nervosité, douleurs épigastriques, maux de tête, palpitations, diarrhée, désorientation, irritabilité, convulsions, rétention urinaire ou insomnie.

Les autres effets indésirables au MERSYNDOL avec codéine qui ont été observés peu fréquemment comprennent de l'anorexie, une dépression, des étourdissements, une sécheresse de la bouche et la transpiration.

Propres à la codéine et au succinate de doxylamine

- Somnolence

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Étant donné que les effets dépressifs des antihistaminiques et de la codéine se rajoutent à ceux des autres médicaments influant sur le SNC, le patient doit être averti d'éviter les boissons alcoolisées, les tranquillisants, les hypnotiques, les sédatifs, les agents psychothérapeutiques, les analgésiques narcotiques, les antitussifs, les antihypertenseurs, les antihistaminiques ou les autres médicaments ayant des effets dépressifs sur le SNC.

Antidépresseurs tricycliques : La dépression respiratoire amenée par la codéine peut être amplifiée par les antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitriptyline).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) : L'administration concomitante d'IMAO (p. ex., tranylcypromine) peut potentialiser les effets indésirables des opioïdes, notamment les effets sur le système nerveux central, à un point dont on ne peut prévoir la gravité. Il ne faut pas administrer MERSYNDOL avec codéine dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO.

Antidiarrhéiques antipéristaltiques : L'emploi concomitant de codéine et d'antidiarrhéiques antipéristaltiques peut accroître le risque de constipation grave et de dépression du SNC.

Agonistes-antagonistes morphiniques : Lorsque la codéine est prise avec un agoniste partiel (p. ex., buprénorphine) ou un antagoniste (p. ex., naltrexone) des opioïdes, ses effets peuvent être précipités ou retardés.

La prise concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines accroît le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur additif de ces substances sur le SNC. Le cas échéant, il faut prescrire l'opioïde et la benzodiazépine aux plus faibles doses efficaces et les administrer conjointement le moins longtemps possible (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La prise concomitante d'alcool et d'opioïdes accroît le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur additif de ces substances sur le SNC. La consommation d'alcool est déconseillée pendant le traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le risque de toxicité de l'acétaminophène peut être augmenté chez les patients prenant d'autres médicaments qui sont potentiellement hépatotoxiques ou qui induisent les enzymes microsomaux hépatiques, comme certains antiépileptiques (p. ex., phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, topiramate), la rifampicine et l'alcool. Le métabolisme induit entraîne une hausse de la production du métabolite oxydatif hépatotoxique de l'acétaminophène. L'hépatotoxicité survient lorsque ce métabolite dépasse la capacité de fixation normale du glutathion.

L'administration de flucloxacilline en concomitance avec l'acétaminophène peut provoquer une acidose métabolique, particulièrement chez les patients qui présentent des facteurs de risque de déplétion des réserves de glutathion, comme le sepsis, la malnutrition ou l'alcoolisme chronique.

L'acétaminophène peut augmenter le risque de saignement chez les patients traités par la warfarine ou d'autres antivitamines K. Les patients qui prennent de l'acétaminophène et de l'antivitamine K doivent faire l'objet d'une surveillance adéquate visant la recherche d'éventuels saignements ou problèmes de coagulation.

L'acétaminophène peut considérablement ralentir l'excrétion du chloramphénicol, entraînant ainsi un risque de toxicité accrue.

Une tendance accrue pour la neutropénie peut se développer lorsque l'acétaminophène est utilisé conjointement avec la zidovudine. L'association entre MERSYNDOL avec codéine et la zidovudine doit être évitée.

La prise concomitante de médicaments qui retardent la vidange gastrique peut ralentir l'absorption de l'acétaminophène, retardant ainsi le début de son action. Inversement, les médicaments qui accélèrent la vidange gastrique comme la métoclopramide ou la dompéridone peuvent accélérer l'absorption de l'acétaminophène et le début de son action.

Les résines chélatrices peuvent réduire l'absorption intestinale – et possiblement l'efficacité – de l'acétaminophène. En général, il doit s'écouler si possible au moins 2 heures entre la prise d'acétaminophène et d'une résine.

La codéine est transformée en morphine, son métabolite actif, par l'isoenzyme hépatique CYP2D6. Les médicaments qui inhibent l'activité du CYP2D6 peuvent réduire l'effet analgésique de la codéine. Par conséquent, on doit surveiller étroitement les patients qui prennent simultanément de la codéine et des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2D6 (comme la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine, le bupropion, le cinacalcet et la méthadone) afin de déceler toute diminution de l'efficacité médicamenteuse et l'apparition de signes et de symptômes de sevrage. Un ajustement du traitement doit être envisagé au besoin.

Les médicaments qui stimulent l'activité du CYP3A4 peuvent réduire l'effet analgésique de la codéine. Par conséquent, on doit surveiller étroitement les patients qui prennent simultanément de la codéine et des inducteurs du CYP3A4 (comme la rifampine) afin de déceler toute diminution de l'efficacité médicamenteuse et l'apparition de signes et de symptômes de sevrage. Un ajustement du traitement doit être envisagé au besoin.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Acétaminophène

L'acétaminophène, également connu sous le nom de paracétamol, est le principal métabolite de la phénacétine et de l'acétanilide.

Il s'agit d'un analgésique à action centrale efficace et à début d'action rapide utilisé pour soulager la douleur légère ou modérée.

L'acétaminophène est un analgésique et un agent antipyrétique de puissance et d'efficacité semblable aux salicylates.

Tout comme les salicylates, l'acétaminophène réduit la fièvre par son action directe sur les centres thermo-régulateurs, ce qui se traduit par une augmentation de la dissipation de la chaleur corporelle.

Contrairement aux salicylates, l'acétaminophène n'a pas d'activité uricosurique et n'affecte pas l'équilibre acido-basique à des doses thérapeutiques normales. L'acétaminophène n'entrave pas l'hémostase et n'inhibe pas l'agrégation plaquettaire.

Il s'est parfois produit des réactions allergiques à l'acétaminophène, mais elles sont rares. Les patients atteints d'urticaire ou d'œdème de Quincke induit par les salicylates peuvent présenter une réactivité croisée avec l'acétaminophène (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Phosphate de codéine

Le phosphate de codéine est un analgésique oral efficace qui procure un soulagement de la douleur légère à modérée. La codéine modifie le processus affectant à la fois la perception et les réponses émotionnelles à la douleur. La codéine exerce aussi une action antitussive par la dépression directe du centre tussigène.

Le potentiel d'accoutumance à la codéine est plus faible que celui des autres opioïdes.

Succinate de doxylamine

La doxylamine appartient à une classe d'antihistaminiques appelés éthanolamine possédant un effet sédatif. Son effet sédatif peut être utile en diminuant l'agitation et en dissipant l'anxiété qui peut perpétuer ou augmenter la douleur.

Il possède une activité antinauséuse et antiémétique. Ses effets anticholinergiques tendent à atténuer la rhinorrhée.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Acétaminophène

L'acétaminophène est absorbé rapidement et complètement par l'entremise des voies gastro-intestinales. La nourriture ralentit l'absorption de l'acétaminophène.

Phosphate de codéine

La codéine est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal après une administration orale.

Métabolisme :

Acétaminophène

De petites quantités d'acétaminophène sont normalement converties en un métabolite fortement réactif par les enzymes microsomaux hépatiques. Aux doses thérapeutiques, les petites quantités du métabolite actif ainsi formées sont rapidement inactivées par le glutathion hépatique et sont excrétées par les reins.

Il se produit cependant une liaison covalente du métabolite aux macromolécules des cellules hépatiques en cas de déplétion rapide du glutathion hépatique par une forte dose d'acétaminophène; on présume que cette liaison est responsable de la nécrose des cellules hépatiques.

On préconise d'administrer sans tarder de l'acétylcystéine pour prévenir la nécrose hépatique provoquée par un surdosage d'acétaminophène (voir 5 SURDOSAGE).

Phosphate de codéine

La codéine est principalement métabolisée en codéine-6-glucuronide par glucuronidation. Les voies métaboliques mineures comprennent la O-déméthylation menant à la morphine, la N-déméthylation en norcodéine et la formation subséquente de normorphine par O- et N-déméthylation. La morphine et la norcodéine sont ensuite transformées en glucuroconjugés. La O-déméthylation de la codéine en morphine est catalysée par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6), qui présente un polymorphisme génétique pouvant affecter l'efficacité et la toxicité de la codéine. Le polymorphisme génétique du CYP2D6 conduit à divers phénotypes de métaboliseurs : les métaboliseurs ultrarapides, rapides et lents.

Élimination

Acétaminophène

Environ 85 % à 90 % de la dose administrée est récupérée dans les urines en 24 heures. Moins de 5 % de la dose est excrétée inchangée, le reste étant principalement conjugué en glucuronide ou en sulfate. Les concentrations plasmatiques maximales du médicament libre et conjugué sont atteintes de 30 minutes à 2 heures après une administration orale. La demi-vie d'élimination varie de 1 à 4 heures.

Phosphate de codéine

La codéine inchangée et ses métabolites sont principalement excrétés par la voie urinaire dans les 48 heures ($84,4 \pm 15,9$ %).

Succinate de doxylamine

La doxylamine possède une demi-vie d'environ 9 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Insuffisance hépatique :**

MERSYNDOL avec codéine doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatocellulaire légère ou modérée ou d'insuffisance rénale sévère.

- **Insuffisance rénale :**

MERSYNDOL avec codéine doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatocellulaire légère ou modérée ou d'insuffisance rénale sévère.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15°C et 30 °C

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

MERSYNDOL® avec codéine

Acétaminophène, phosphate de codéine et succinate de doxylamine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MERSYNDOL® avec codéine** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MERSYNDOL® avec codéine**.

Pourquoi MERSYNDOL® avec codéine est-il utilisé?

Pour le soulagement temporaire des : maux de tête, maux et douleurs musculaires, symptômes du rhume : éternuements, écoulement nasal, yeux larmoyants, démangeaisons des yeux, du nez, ou de la gorge.

Cette préparation contient de la codéine et ne doit pas être administrée aux enfants sauf sur l'avis d'un médecin, d'un dentiste, ou d'une infirmière praticienne.

Comment MERSYNDOL® avec codéine agit-il?

MERSYNDOL® avec codéine renferme 3 ingrédients médicinaux. Les effets analgésiques de l'acétaminophène sont associés à ceux du phosphate de codéine, lequel soulage la douleur légère ou modérée en agissant sur le cerveau et la moelle épinière. Quant à lui, le succinate de doxylamine soulage les symptômes d'allergie et du rhume en bloquant des substances naturelles (c.-à-d. des histamines) produites par l'organisme.

Quels sont les ingrédients dans MERSYNDOL® avec codéine?

Ingrédients médicinaux : 325 mg d'acétaminophène (analgésique), 8 mg de phosphate de codéine (analgésique) et 5 mg de succinate de doxylamine (antihistaminique).

Ingrédients non médicinaux : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silicium, povidone et stéarate de magnésium.

MERSYNDOL® avec codéine est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimé 325 mg d'acétaminophène, 8 mg de phosphate de codéine et 5 mg de succinate de doxylamine.

Ne prenez pas MERSYNDOL® avec codéine si :

- êtes allergique à l'acétaminophène, à la doxylamine, à la codéine ou à d'autres opioïdes, ou encore à l'un des ingrédients non médicinaux du produit (voir la rubrique Ingrédients non médicinaux)
- éprouvez des difficultés à respirer, souffrez de crises d'asthme aiguës ou avez d'autres maladies pulmonaires chroniques
- avez subi des blessures à la tête
- êtes à risque d'un blocage intestinal ou de constipation

- souffrez de crises épileptiques
- êtes dans le dernier trimestre de votre grossesse, présentez un risque d'accoucher prématurément ou allaitez. La codéine peut causer des dommages graves à un bébé allaité
- êtes atteint d'un grave dysfonctionnement du foie.
- prenez d'autres médicaments contenant **de l'acétaminophène, de la codéine et du succinate de doxylamine**. En cas d'incertitude quant à la présence de ces ingrédients dans un médicament, renseignez-vous auprès d'un médecin ou d'un pharmacien.
- **ne pas utiliser** ce produit chez des enfants et des adolescents de moins de 18 ans
- prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou avez cessé d'en prendre dans les 14 derniers jours
- présentez un trouble s'accompagnant d'une pression intracrânienne élevée et d'un traumatisme crânien
- avez une fonction respiratoire altérée et une maladie pulmonaire obstructive chronique

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MERSYNDOL® avec codéine, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- souffrez d'alcoolisme chronique ou consommez 3 boissons alcoolisées ou plus par jour
- souffrez d'alcoolisme, de toxicomanie ou de dépendance à une substance
- avez une maladie du foie ou une maladie grave des reins
- avez une affection du foie appelée *maladie de Gilbert*
- souffrez d'une maladie du cœur, d'hypertension, d'une maladie de la thyroïde ou de la maladie d'Addison
- souffrez de constipation chronique
- avez ou avez déjà eu une dépendance à d'autres médicaments opioïdes
- avez fait enlever votre vésicule biliaire par chirurgie
- avez récemment subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale
- prenez un médicament à base de Warfarine pour son effet anticoagulant
- prenez d'autres médicaments qui peuvent vous rendre somnolent ou moins alerte comme des analgésiques narcotiques, des benzodiazépines ou des antihistaminiques sédatifs, des antidépresseurs, d'autres médicaments sous ordonnance, des produits de santé naturels
- souffrez de glaucome
- avez de la difficulté à uriner en raison du grossissement de votre prostate
- présentez un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase
- êtes enceinte
- prévoyez d'allaiter
- avez de faibles taux de glutathion, ce qui peut engendrer l'accumulation d'acide dans votre organisme

Autres mises en garde à connaître :

Avertissement concernant le foie : L'acétaminophène peut causer de graves dommages au foie, possiblement mortels, si vous :

- dépassez la dose recommandée par période de 24 heures
- le prenez avec d'autres médicaments contenant de l'acétaminophène
- le prenez avec trois (3) consommations alcoolisées ou plus par jour

Les symptômes des lésions au foie peuvent comprendre :

- jaunissement de la peau ou des yeux
- urine foncée
- transpiration
- nausée
- vomissement
- maux d'estomac
- fatigue inhabituelle
- perte d'appétit.

Alertes aux allergies : L'acétaminophène peut causer des réactions cutanées graves. Les symptômes peuvent comprendre :

- rougeur de la peau
- cloques
- éruption cutanée

Si l'un des symptômes énumérés ci-dessus survient, cessez l'utilisation du produit et consultez un médecin immédiatement.

Le risque d'intoxication potentiellement mortelle est accru chez les personnes âgées, les jeunes enfants et les patients atteints de troubles hépatiques, de même qu'en présence d'alcoolisme et de traitement concomitant par un autre médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les substances suivantes peuvent interagir avec MERSYNDOL® avec codéine :

- Médicaments ayant un effet sur le système nerveux, tels que les tranquillisants, les hypnotiques, les agents psychothérapeutiques, les analgésiques narcotiques, les antitussifs, les antihypertenseurs, les antihistaminiques ou tout autre médicament ayant des effets sur le système nerveux
- Imipramine
- Amitriptyline
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex., tranlycypromine)
- Antidiarrhéiques (médicaments utilisés pour traiter la diarrhée)
- Agonistes-antagonistes morphiniques (p. ex., buprénorphine et naltrexone)
- Benzodiazépines
- Opioides
- Phénobarbital
- Phénytoïne
- Carbamazépine
- Topiramate
- Rifampicine
- Flucloxacilline
- Warfarine
- Antivitamine K

- Chloramphénicol
- Zidovudine
- Métoclopramide
- Dompéridone
- Résines chélatrices
- Médicaments qui inhibent le métabolisme de la codéine, comme la quinidine, la fluoxétine, la paroxétine, le bupropion, le cinacalcet et la méthadone
- Rifampine

Comment prendre MERSYNDOL® avec codéine :

Dose habituelle :

Ne pas dépasser la dose recommandée (voir les mises en garde concernant le foie)

Adultes (18 ans et plus) : 1 ou 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures, au besoin. Utiliser uniquement selon les recommandations d'un médecin. Ne pas dépasser 12 comprimés par période de 24 heures, sauf avis contraire d'un médecin.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MERSYNDOL® avec codéine, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MERSYNDOL® avec codéine?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MERSYNDOL® avec codéine. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Lorsque vous utilisez ce produit :

- une somnolence peut survenir
- l'alcool, les sédatifs et les tranquillisants peuvent augmenter la somnolence
- ne conduisez pas et ne participez pas à des activités nécessitant de la vigilance
- éviter les boissons alcoolisées
- l'excitabilité peut survenir, en particulier chez les enfants
- une dépendance peut apparaître lors d'un emploi prolongé à fortes doses

Cessez d'utiliser ce produit et consultez un médecin si :

- vos symptômes empirent ou durent plus de cinq jours
- vous vous sentez sous sédation, somnolent ou confus, votre respiration est superficielle ou vous souffrez d'une constipation grave

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver entre 15°C et 30 °C

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MERSYNDOL® avec codéine :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire les renseignements posologiques intégrales rédigés à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 01 mars 2022.