

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

®MERSYNDOL® avec codéine
(325 mg d'acétaminophène, 8 mg de phosphate de codéine et 5 mg de succinate de doxylamine)

Analgésique, antihistaminique

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, Place Louis R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
29 août 2017

N° de contrôle de la présentation : 205341

Version s-a 6.0 datée du 29 août 2107

Table des matières

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES.....	3
ACTION	3
INDICATIONS.....	5
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE.....	13
POSOLOGIE	15
DISPONIBILITÉ	15
INFORMATIONS POUR LE PATIENT	16

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

NOM

®MERSYNDOL® avec codéine

MÉDICAMENT

Acétaminophène / Phosphate de codéine / Succinate de doxylamine

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Analgésique, antihistaminique

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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

De petites quantités d'acétaminophène sont normalement converties en un métabolite fortement réactif par les enzymes microsomales 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 la section SURDOSAGE).

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.

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

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

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.

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

INDICATIONS

MERSYNDOL avec codéine est indiqué chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le soulagement des céphalées, des symptômes du rhume ainsi que des douleurs musculaires.

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 la section PRÉSENTATION).
- Dépression respiratoire, asthme ou autres maladies pulmonaires chroniques préexistantes.
- Au cours du dernier trimestre de la grossesse ou durant l'allaitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et femmes qui allaitent).
- 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, étant donné que ces patients sont plus exposés au risque d'effets indésirables respiratoires
- Insuffisance hépatocellulaire grave

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Générales

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 la section 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 la section

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;
- d'altération de la conscience.

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'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
- Maladie de Gilbert

Gastro-intestinal

Le phosphate de codéine peut causer de la constipation.

Système sanguin

Une agranulocytose peut se produire avec l'acétaminophène (voir la section 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 la section EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Système 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.

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.

Fonction rénale

Une insuffisance rénale de type papillaire peut se produire avec l'acétaminophène (voir la section 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 la section CONTRE-INDICATIONS). La codéine n'est pas recommandée chez les enfants chez qui la fonction respiratoire pourrait être compromise.

Il faut administrer le produit avec précaution aux patients sous sédation ou débilités 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).

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.

Populations particulières

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 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 et pendant le travail (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Femmes qui allaitent :

MERSYNDOL avec codéine est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir la section CONTRE-INDICATIONS). L'acétaminophène 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 la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale

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

Effets sur les résultats des épreuves 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

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 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 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Un choc anaphylactique, un œdème de Quincke, une difficulté à respirer et une baisse de la pression artérielle ont également été signalés.

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

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
- Troubles généraux : fatigue
- Troubles immunitaires : hypersensibilité
- Troubles du système nerveux : convulsions, céphalées, étourdissements, sédation
- Troubles psychiatriques : confusion, dysphorie, euphorie, somnolence
- Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire

Parmi les effets indésirables peu fréquents qui ont été signalés, on note les palpitations, le prurit et, rarement, l'hyperhidrose et l'agitation.

La pancréatite a été très rarement signalée.

Aux doses élevées, on remarque une dépression respiratoire et il faut veiller à éviter la dépendance, ou même l'accoutumance véritable.

Succinate de doxylamine :

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.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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., tranlylcypromine) 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 la section 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 la section 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'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.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU 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 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 $\mu\text{mol/L}$ 4 heures, supérieures à 460 $\mu\text{mol/L}$ 8 heures ou supérieures à 260 $\mu\text{mol/L}$ 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 suite à une dépression respiratoire.

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 $\mu\text{g/mL}$ 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, pupilles fixes ou dilatées, bouffées vasomotrices) peuvent apparaître, de même que des symptômes gastro-intestinaux.

Traitement en cas de surdosage

La N-acétylcystéine est un antidote à l'acétaminophène et le naloxone est un antagoniste des narcotiques.

Communiquez avec le centre antipoison de votre région pour la prise en charge d'un présumé surdosage de médicament.

POSOLOGIE

Adultes et enfants de plus de 12 ans : 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.

DISPONIBILITÉ

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.

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

Sans bisulfite, gluten, lactose, parabène ou tartrazine.

Emballages en plaquettes alvéolées de 24 comprimés et flacons de polyéthylène haute densité de 100 comprimés.

INFORMATIONS POUR LE PATIENT

®MERSYNDOL® avec codéine

Contient de l'acétaminophène, du phosphate de codéine et du succinate de doxylamine

Analgésique, antihistaminique

Utilisations : Soulagement des maux de tête, des symptômes du rhume ainsi que des maux et des douleurs musculaires.

CETTE PRÉPARATION CONTIENT DE LA CODÉINE ET NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉE AUX ENFANTS SAUF SUR L'AVIS D'UN MÉDECIN OU D'UN DENTISTE.

Mises en garde :

POUR LES ADULTES ET LES ENFANTS ÂGÉS DE PLUS DE 12 ANS SEULEMENT. NE PAS prendre plus que la dose recommandée. Utilisez la dose efficace la plus faible. Prendre plus que la dose quotidienne maximale peut provoquer **des lésions graves au foie, pouvant causer la mort.**

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.

Ne pas utiliser avec d'autres médicaments contenant **de l'acétaminophène, de la codéine et du succinate de doxylamine.**

GARDEZ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS. La quantité de médicament contenue dans cet emballage est suffisante pour causer des torts sérieux à un enfant.

Ne prenez pas ce médicament si vous :

- 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** ci-dessous)
- éprouvez des difficultés à respirer, souffrez d'asthme ou avez d'autres maladies pulmonaires chroniques
- avez subi des blessures à la tête
- êtes à risque d'un blocage intestinal
- souffrez de crises épileptiques

- êtes dans le dernier trimestre de votre grossesse ou si vous allaitez. La codéine peut causer des dommages graves à un bébé allaité
- êtes atteint d'un grave dysfonctionnement du foie

Consultez un médecin ou un pharmacien avant de prendre ce médicament si vous :

- souffrez d'alcoolisme chronique ou consommez 3 boissons alcoolisées ou plus par jour
- 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 ou 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 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

Consultez un médecin si :

- vous développez des réactions allergiques telles qu'une respiration sifflante ou des démangeaisons
- vos symptômes durent plus de cinq jours
- vous vous sentez sous sédation, somnolent ou confus, votre respiration est superficielle ou vous souffrez d'une constipation grave
- vous développez des réactions cutanées telles que des éruptions cutanées, cloques ou d'autres types des réactions. Vous devez cesser de prendre le médicament et consulter un médecin.

Ce médicament peut causer de la somnolence ou des troubles visuels. Si cela vous affecte, évitez de conduire ou d'utiliser des machines.

En cas de surdosage : Appelez immédiatement un centre antipoison ou un médecin, même si vous ne remarquez pas de signes ou de symptômes. Au cours des 24 premières heures, vous pourriez présenter une augmentation de la transpiration, des nausées, des vomissements, des douleurs à l'estomac et une perte d'appétit.

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

Posologie : Adultes et enfants de plus de 12 ans : 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.

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

Entreposage : Conserver entre 15°C et 30 °C

Renseignements thérapeutiques disponibles sur demande ou au www.sanofi.ca

Fabriqué par sanofi-aventis Canada Inc.

Laval (Québec) Canada H7V 0A3

1-800-265-7927

Date : 29 août 2107