

ANTARENE® CODEINE 200 mg/30 mg et ANTARENE® CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé de forme lenticulaire, de couleur orangée et d'aspect brillant sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium). **COMPOSITION** : Ibuprofène/Phosphate de codéine hémihydraté: 200 mg/30 mg ou 400 mg/60 mg. Pour un comprimé pelliculé. **Excipient**: Noyau: amidon de maïs, amidon prégélatinisé, acide stéarique, silice colloïdale anhydre. **Pelliculage**: SEPIFILM (hypromellose, cellulose microcristalline, acide stéarique), SEPISPERSE orange (hypromellose, cellulose microcristalline, dioxyde de titane (E 171), jaune orangé S (E 110)). **INDICATIONS** : **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.** **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Mode d'administration**: Voie orale. Avaler le comprimé sans le croquer, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours d'un repas. **Posologie**: 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 (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). Réservé à l'adulte. **ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg** : 1 ou 2 comprimés lors de la première prise selon l'intensité des douleurs puis 1 comprimé toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 6 comprimés par jour. **ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg** : 1 comprimé lors de la première prise puis 1 comprimé toutes les 6 à 8 heures sans dépasser 3 comprimés par jour. **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 (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). **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. **CONTRE-INDICATIONS** : Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes: • enfant de moins de 15 ans, • au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (cf. Grossesse et allaitement), • hypersensibilité à l'ibuprofène 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. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** : **LIEES A L'IBUPROFENE**: **Mises en garde spéciales**: L'utilisation concomitante d'ANTARENE CODEINE, 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 (cf. Posologie et mode d'administration 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 polyposse 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 (cf. Contre-indications). **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 (cf. Posologie et mode d'administration 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 (cf. Contre-indications) 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 Interactions). 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 corticoides 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 (cf. Interactions). En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant ANTARENE CODEINE, 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 (cf. Effets indésirables).

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).

Effets cutanés : Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (cf. Effets indésirables). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. ANTARENE CODEINE, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

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 (cf. Interactions). • hypovolémie quelle qu'en soit la cause, • insuffisance cardiaque, • insuffisance rénale chronique, • syndrome néphrotique, • néphropathie lupique, • cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydro-sodée : Rétention hydrosodée 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 (cf. Interactions).

Hyperkaliémie : Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémisants (cf. Interactions). 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 apparentées 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 (cf. Interactions).

Précautions 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'usage prolongé de fortes doses de codéine peut conduire à un état de dépendance. • L'absorption d'alcool pendant le traitement est déconseillée. • En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension. • Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, le plus souvent associé à des anomalies biologiques, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi. 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.

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 hyperkaliémisants, 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 hyperkaliémisants, 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:** (cf. Mises en garde et précautions d'emploi) + **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 (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite. + **Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentées (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 nécessitant des 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 (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). + **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 (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). + **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. **Associations à prendre en compte**: + **Autres analgésiques morphiniques agonistes**: alfentanil, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanyl, sufentanyl, tramadol), antitussifs morphine-like, (dextrométhorphan, 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. **GROSSESSE : LIES A L'IBUPROFENE**: Aspect malformatif: 1^{er} trimestre: Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces. Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque. **Aspect fœtotoxique et néonatal**: 2^{ème} et 3^{ème} trimestres. Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines. L'administration pendant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre expose à: • une atteinte fonctionnelle rénale: ◦ *in utero* pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale): oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée. ◦ à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée). • un risque d'atteinte cardiopulmonaire: Constriction partielle ou complète *in utero* du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle. • un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant. En conséquence: • Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée: l'utilisation d'ANTARENE CODEINE, comprimé pelliculé ne doit être envisagée que si nécessaire. • Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus): une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée. • Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus): toute prise même ponctuelle est contre-indiquée (cf. Contre-indications). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule. **LIES A LA CODEINE**: Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène. En clinique, bien que quelques études cas-témoin mettent en évidence une augmentation du risque de survenue de malformations cardiaques, la plupart des études épidémiologiques écartent un risque malformatif. L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin quel que soit le terme, mais son utilisation chronique doit être évitée. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des propriétés morphinomimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse). **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 supratherapeutiques. En conséquence ce médicament est contre-indiqué pendant

l'allaitement. **CONDUITE DE VEHICULES ET UTILISATION DE 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. **EFFETS INDESIRABLES : 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'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). 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 (cf. Mises en garde et précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, méléna, hématomatose, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (cf. Mises en garde et précautions d'emploi) 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 (cf. Contre-indications). • générales: choc anaphylactique, œdème de Quincke. **Effets cutanés** : Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) ont été observées. **Effets sur le système nerveux central** : L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées. **Autres** : • quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés, • oligurie, insuffisance rénale, • 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 (cf. Contre-indications). • syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés. **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. **SURDOSAGE : LIE A L'IBUPROFENE : Symptômes** : • Effets non graves: nausées, vomissements, somnolence, léthargie. • Effets graves: convulsions, atteintes digestives, atteintes rénales. **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. **PHARMACODYNAMIE : 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. **PHARMACOCINETIQUE : LIES 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 glucuroconjugués. 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. **LISTE 1. ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg : AMM 34009 397 555 8 8:** 20 comprimés (05/10/2009 rév 14/09/11). **Prix : 2,04 €. Remb. Sec. Soc. à 65%, Collect. ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg : AMM 34009 397 558 7 8:** 10 comprimés.(05/10/2009 rév 14/09/11) **Prix : 2,04 €. Remb. Sec. Soc. à 65%, Collect.** Laboratoires **ELERTE**, 181-183, RUE ANDRE KARMAN, 93300 AUBERVILLIERS - FRANCE, Tél. : +33 1 48 34 75 03.

Les informations recueillies font l'objet de traitements informatiques destinés aux Laboratoires ELERTE pour l'activité de la visite médicale et pour répondre aux obligations légales. Conformément à la loi 78-17 modifiées par la loi 2004-801, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès du pharmacien Responsable de notre Laboratoire. Pour toute question relative à la visite médicale, appeler le 01 48 34 75 03.