

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^N**Codeine Contin**[®]

Comprimés de codéine à libération contrôlée
50, 100, 150 et 200 mg

Purdue Pharma Std.
Analgésique opiacé

Purdue Pharma
575 Granite Court
Pickering, Ontario
L1W 3W8

Date de révision :
Le 4 septembre 2013

N^o de contrôle : 165340

[®]Purdue Pharma, propriétaire de la marque déposée Codeine Contin

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	21
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRE DE MANIPULATION	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ÉTUDES CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
MICROBIOLOGIE.....	26
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	30

NCodeine Contin®
(Comprimés de codéine à libération contrôlée)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération contrôlée / 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg	Jaune D&C n° 10 laque d'aluminium (100 mg), bleu FD&C n° 2 laque d'aluminium (50 mg), rouge FD&C n° 40 laque d'aluminium (150 mg), jaune FD&C n° 6 laque d'aluminium (100 mg, 150 mg et 200 mg), hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, alcool stéarylique, talc et dioxyde de titane

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :

Codeine Contin® (comprimés de codéine à libération contrôlée) est indiqué pour le soulagement de la douleur légère ou modérée exigeant l'emploi prolongé d'une préparation analgésique opiacée.

Gériatrie (> 65 ans) :

En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée et il convient de commencer généralement par la plus faible dose, ce qui tient compte de la fréquence plus élevée d'altérations de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou d'autres pharmacothérapies (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et pathologies particulières, Gériatrie**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de **Codeine Contin** n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'utilisation de **Codeine Contin** n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. Quel que soit le contexte clinique, l'utilisation de la codéine, y compris de **Codeine Contin**, n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans en raison de préoccupations accrues sur le plan de l'innocuité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et pathologies particulières, Pédiatrie**).

CONTRE-INDICATIONS

Codeine Contin[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) est contre-indiqué :

- Chez les patients hypersensibles au principe actif (codéine), aux autres analgésiques opiacés ou à tout autre ingrédient de la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Chez les patients atteints ou soupçonnés d'être atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique (p. ex., occlusion intestinale, rétrécissement), de toute maladie ou de tout trouble qui affecte le transit intestinal (p. ex., iléus de tout type).
- Chez les patients atteints d'abdomen aigu soupçonné (p. ex., appendicite aiguë ou pancréatite).
- Chez les patients souffrant de douleurs intermittentes ou de courte durée qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques.
- Pour la prise en charge des douleurs aiguës.
- Chez les patients souffrant d'asthme aigu, de troubles obstructifs des voies aériennes et d'état de mal asthmatique.
- Chez les patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, d'une hausse des taux de dioxyde de carbone dans le sang, et de cœur pulmonaire.
- Chez les patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs.
- Chez les patients atteints d'une grave dépression du SNC, d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et d'un traumatisme crânien.
- Chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours d'un tel traitement).
- Chez les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Codeine Contin[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) doit être avalé entier et ne doit être ni mâché, ni dissous, ni écrasé. La prise de comprimés brisés, mâchés, dissous ou écrasés pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de codéine. Toutes les concentrations, sauf celle de 50 mg, peuvent être fractionnées. Les demi-comprimés doivent aussi être avalés intacts. Les demi-comprimés doivent aussi être avalés intacts.

On doit aviser les patients de ne pas donner Codeine Contin à d'autres personnes que celle pour qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner des conséquences médicales graves, y compris le décès.

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent **Codeine Contin**, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux.

Abus des formulations d'opiacés

Codeine Contin consiste en une matrice de polymère conçue pour utilisation orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers ou divisés en deux, et ne doivent être ni mâchés ni écrasés. L'abus des formes posologiques orales peut entraîner des événements indésirables graves pouvant être mortels. Ce risque augmente lorsque les comprimés sont écrasés, brisés, dissous ou mâchés, ainsi qu'en cas de consommation concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC. En cas d'abus parentéral, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé, spécialement le talc, entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques pouvant également être mortels.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

Cardiovasculaire

L'administration de codéine peut produire une hypotension grave chez les patients dont l'aptitude à maintenir une pression sanguine adéquate est compromise par la réduction du volume sanguin ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines ou certains anesthésiants.

Dépendance/tolérance

Comme pour les autres opiacés, la tolérance et la dépendance physique ont tendance à se développer à la suite de l'administration répétée de codéine; ce produit présente également un potentiel de dépendance psychologique. **Codeine Contin** doit donc être prescrit et utilisé avec le degré de prudence qu'exige un médicament ayant un potentiel d'abus.

L'abus et la toxicomanie sont distincts de la dépendance physique et de la tolérance. En outre, l'abus d'opiacés peut survenir en l'absence d'une vraie toxicomanie; il est caractérisé par une utilisation abusive à des fins non médicales, souvent en association avec d'autres substances psycho-actives.

Une tolérance ainsi qu'une dépendance physique peuvent apparaître à la suite de l'administration répétée d'opiacés; elles ne constituent pas en elles-mêmes un signe de trouble de la toxicomanie ou d'abus.

Les préoccupations relatives à l'abus, à la toxicomanie et au détournement du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur. Les patients devraient faire l'objet d'une évaluation des risques cliniques d'abus ou de toxicomanie avant de se faire prescrire des opiacés. On doit surveiller régulièrement les signes de mésusage ou d'abus chez tous les patients recevant des opiacés. La toxicomanie ne représente habituellement pas un problème pour les patients chez qui l'indication d'analgésiques opiacés est appropriée.

Cependant, il n'existe aucune donnée disponible pouvant établir l'incidence réelle de toxicomanie chez les patients souffrant de douleur chronique.

Les opiacés, comme la codéine, doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et de médicaments.

Effets de sevrage : Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou à l'administration d'un antagoniste des opiacés (voir la section **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Syndrome de sevrage [abstinence]**). C'est pourquoi les patients sous traitement prolongé doivent être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur.

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

Codeine Contin est un opiacé dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation appropriée chez les personnes qui présentent une dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active, soit en rémission, est destinée à la prise en charge de la douleur exigeant une analgésie opiacée.

Système endocrinien et métabolisme

Métaboliseurs ultra-rapides de la codéine : Certaines personnes peuvent métaboliser la codéine de manière ultra-rapide à cause du génotype CYP2D6*2x2. Ces personnes transforment la codéine en son métabolite actif, la morphine, de manière plus rapide et plus complète que d'autres personnes. Cette conversion rapide résulte en des taux de morphine sérique plus élevés que prévu. Même à des schémas posologiques recommandés, les métaboliseurs ultra-rapides peuvent présenter des symptômes de surdosage, tels que somnolence extrême, confusion ou respiration superficielle.

Effets gastro-intestinaux

La codéine et autres opiacés morphinomimétiques se sont montrés capables de diminuer la motilité intestinale. La codéine peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique des patients souffrant de pathologies abdominales aiguës (voir **CONTRE-INDICATIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Nausées et vomissements et Constipation**).

Neurologique

Dépression du SNC : On doit administrer la codéine avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante d'autres analgésiques opiacés, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, d'hypnosédatifs, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques à action centrale et d'autres déprimeurs du SNC (y compris l'alcool). La dépression respiratoire, l'hypotension et la sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est prévue, une réduction importante de la dose d'un ou des deux produits doit être envisagée et les patients doivent être étroitement surveillés (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense a un effet antagoniste sur les effets déresseurs subjectifs et respiratoires des analgésiques opiacés. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Traumatisme crânien : Les effets déresseurs de la codéine et la capacité à élever la pression du liquide céphalorachidien peuvent grandement augmenter en présence d'une hausse préexistante de la pression intracrânienne due à un traumatisme. En outre, la codéine peut entraîner une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique de l'état du patient en cas de traumatisme crânien. Chez de tels patients, la codéine ne doit être utilisée qu'avec une extrême prudence et uniquement si son administration est jugée essentielle.

Considérations périopératoires

Codeine Contin n'est pas recommandé avant une intervention chirurgicale ou dans les 24 heures suivant une intervention chirurgicale.

Les patients qui doivent subir une cordotomie ou toute autre intervention de soulagement de la douleur ne doivent pas être traités par **Codeine Contin** dans les 24 heures précédant l'intervention et ne doivent pas le recevoir pendant la période suivant immédiatement l'intervention.

Les médecins doivent personnaliser le traitement analgésique, en passant de la voie parentérale à la voie orale, s'il y a lieu. Par la suite, si le traitement par **Codeine Contin** doit être poursuivi après le rétablissement du patient, il faut lui administrer une nouvelle posologie qui répond à ses nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients qui tolèrent les opiacés doit être traité conformément aux indications cliniques.

L'administration d'analgésiques au cours de la période péri-opératoire doit être assurée par des dispensateurs de soins médicaux dont la formation et l'expérience sont appropriées (par exemple, par un anesthésiste).

La codéine et d'autres opiacés morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. L'iléus est une complication post-opératoire courante, spécialement après une chirurgie intra-abdominale sous analgésie opiacée. On doit prendre la précaution de surveiller la baisse de motilité intestinale chez les opérés recevant des opiacés. On doit instaurer un traitement de soutien standard.

Déficiences psychomotrices

La codéine peut entraîner une déficience des capacités mentales ou physiques nécessaires pour exécuter certaines tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine. Les patients doivent donc en être avertis. Il convient également de mettre les patients en garde contre les effets combinés de la codéine et des autres déresseurs du SNC, y compris les autres opiacés, les phénothiazines, les sédatifs ou hypnotiques et l'alcool.

Respiratoire

Dépression respiratoire : On doit utiliser la codéine avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire nettement réduite ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie. Ces patients sont souvent moins sensibles à l'action stimulante du gaz carbonique (CO₂) sur le centre respiratoire et l'effet dépresseur de la codéine sur la respiration peut réduire la fonction respiratoire jusqu'à l'apnée.

L'utilisation de la codéine, y compris de **Codeine Contin**, n'est pas recommandée chez tout patient qui pourrait souffrir de troubles respiratoires, y compris des troubles neuromusculaires, des affections cardiaques ou pulmonaires graves, des infections pulmonaires, des traumatismes multiples ou des interventions chirurgicales de longue durée.

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Une fiche de renseignements doit être fournie au patient au moment de lui remettre les comprimés de **Codeine Contin**.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent **Codeine Contin** :

1. On doit informer les patients que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris les enfants) peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles.
2. On doit aviser les patients que **Codeine Contin** contient de la codéine, un analgésique opiacé.
3. On doit aviser les patients que **Codeine Contin** ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas ajuster la dose de **Codeine Contin** sans avoir consulté un médecin. En cas de douleurs entre les prises, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires de **Codeine Contin**, car cela pourrait s'avérer dangereux.
4. **Codeine Contin** doit être avalé entier (il ne faut pas le briser, le mâcher, le dissoudre ou l'écraser), en raison du risque de surdose mortelle à la codéine. Toutes les teneurs peuvent être divisées en deux, sauf celle de 50 mg. Les demi-comprimés doivent aussi être avalés intacts.
5. On doit conseiller aux patients de signaler les épisodes de douleurs et les effets indésirables survenus au cours du traitement. Il est essentiel de personnaliser la posologie afin d'utiliser le médicament de façon optimale.
6. Les patients ne doivent pas combiner **Codeine Contin** avec l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner de graves lésions ou la mort.
7. On doit conseiller aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou prendront d'autres médicaments en association avec **Codeine Contin**.

8. On doit avertir les patients que, s'ils sont traités par **Codeine Contin** et si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de **Codeine Contin** plutôt que de la supprimer soudainement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage.
9. On doit avertir les patients des effets indésirables les plus courants qui peuvent survenir avec la prise de **Codeine Contin**, à savoir la constipation, les étourdissements, l'impression de tête légère, les nausées, la sédation, la sudation et les vomissements.
10. Il faut aviser les patients que **Codeine Contin** peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une impression de tête légère, ainsi qu'une diminution des capacités physiques et mentales nécessaires pour l'exécution d'activités potentiellement dangereuses (par exemple, la conduite d'un véhicule et l'utilisation d'une machine). Il faut conseiller aux patients qui commencent à prendre **Codeine Contin** ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire de véhicule et de ne pas faire fonctionner de machine, à moins de tolérer les effets de **Codeine Contin**.
11. On doit aviser les patients que **Codeine Contin** est une drogue pouvant être utilisée par les toxicomanes. Il faut protéger le médicament contre le vol ou l'utilisation abusive.
12. On doit aviser les patients que **Codeine Contin** ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
13. Les patients doivent être avertis que la dose quotidienne maximale de **Codeine Contin** est de 300 mg toutes les 12 heures, laquelle ne doit être administrée qu'aux patients qui tolèrent l'effet de doses équivalentes d'opiacés.
14. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer qui deviennent enceintes ou qui prévoient le devenir de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer à prendre **Codeine Contin**. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre **Codeine Contin**.

Populations particulières

Groupes vulnérables : On doit administrer la codéine avec prudence et à des doses réduites aux patients affaiblis, aux patients dont la fonction hépatique ou rénale est réduite ou dont la fonction pulmonaire est gravement réduite ainsi qu'aux patients atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de psychose toxique, d'hypertrophie prostatique ou de rétrécissement urétral.

Femmes enceintes : Des études menées chez l'animal portant sur un certain nombre d'opiacés, y compris la codéine, ont indiqué la possibilité d'effets tératogènes. Chez l'être humain, on n'a pas établi de manière concluante si la codéine peut nuire au fœtus lorsqu'on l'administre durant la grossesse ou si elle peut entraîner des effets sur la capacité de reproduction. Étant donné que la codéine traverse la barrière placentaire, l'administration de **Codeine Contin** est contre-indiquée chez les patientes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Une dépendance et des signes de sevrage ont été signalés chez les nouveau-nés dont les mères prenaient des opiacés régulièrement durant leur grossesse. Ces signes comprennent : l'irritabilité, les pleurs excessifs, les tremblements, l'hyperréflexie, la fièvre, les vomissements et la diarrhée. Les signes apparaissent habituellement durant les premiers jours de la vie.

Travail et accouchement : Codeine Contin est contre-indiqué chez les femmes qui sont en travail ou qui accouchent (voir **CONTRE-INDICATIONS**) puisque son administration pendant l'accouchement peut entraîner une dépression respiratoire chez les nouveau-nés. Si la mère a reçu des analgésiques narcotiques durant le travail, les nourrissons nouveau-nés devraient être observés étroitement pour tout signe de dépression. La réanimation peut être nécessaire.

Femmes qui allaitent : Codeine Contin contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La codéine passe dans le lait maternel humain. Chez les femmes qui métabolisent la codéine normalement (activité normale de l'isoenzyme CYP2D6), la quantité de codéine qui passe dans le lait maternel humain est faible et proportionnelle à la dose.

Toutefois, certaines femmes sont des métaboliseurs ultra-rapides de la codéine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Métaboliseurs ultra-rapides de la codéine). Chez ces femmes, les concentrations sériques du métabolite actif de la codéine, la morphine, sont plus élevées que prévu, ce qui donne lieu à des concentrations de morphine plus élevées que prévu dans le lait maternel et à des concentrations sériques de morphine élevées et potentiellement dangereuses chez le nourrisson allaité. On doit expliquer aux mères qui prennent de la codéine quand obtenir des soins médicaux d'urgence et comment repérer les signes et les symptômes de toxicité chez le nouveau-né, tels qu'une somnolence ou une sédation, une difficulté à téter, une difficulté respiratoire ou une hypotonie. Par conséquent, l'emploi de la codéine par la mère peut entraîner des effets indésirables graves, y compris la mort, chez l'enfant allaité.

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

Étant donné le risque d'exposition de l'enfant à la codéine et à la morphine par le biais du lait maternel, **Codeine Contin** est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Les prescripteurs doivent surveiller de près la mère et l'enfant et informer les pédiatres traitants de l'utilisation de la codéine pendant l'allaitement.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de **Codeine Contin** n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'administration de **Codeine Contin** n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. Certains enfants peuvent métaboliser la codéine de manière ultra-rapide (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Métaboliseurs ultra-rapides de la codéine**). Quel que soit le contexte clinique, l'utilisation de la codéine, y compris de **Codeine Contin**, n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans en raison de préoccupations accrues sur le plan de l'innocuité.

Gériatrie (> 65 ans) : En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée et de commencer généralement en bas de l'éventail posologique, qui prend en compte la fréquence plus élevée de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, les maladies concomitantes et les autres pharmacothérapies.

Études de dissolution *in vitro* de l'interaction avec l'alcool

Des concentrations accrues d'alcool dans le milieu de dissolution ont entraîné une légère diminution de la libération de codéine des comprimés **Codeine Contin**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables de **Codeine Contin**[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) sont similaires à ceux des autres analgésiques opiacés et représentent une extension des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les plus grands risques associés à la codéine sont la dépression respiratoire, la dépression du système nerveux central et, à un moindre degré, la dépression circulatoire.

Les effets secondaires le plus fréquemment observés sont la constipation, les étourdissements, la sensation vertigineuse, les nausées, la sédation, la transpiration et les vomissements.

Sédation : La sédation est un effet secondaire fréquent des analgésiques opiacés, particulièrement chez les sujets n'ayant jamais pris d'opiacés. La sédation est également due, en partie, au fait que le soulagement de la douleur persistante permet souvent aux patients de récupérer après une fatigue prolongée. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opiacés en trois à cinq jours et, dans la mesure où elle n'est pas trop marquée, la sédation ne requiert pas d'autre traitement que des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, on doit réduire la posologie de l'opiacé et envisager les autres causes possibles. Par exemple : administration concomitante d'agents déprimeurs du SNC, insuffisance hépatique ou rénale, métastases au cerveau, hypercalcémie ou insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, on peut l'augmenter de nouveau avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Des étourdissements et une démarche instable peuvent être dus à une hypotension orthostatique, en particulier chez les sujets âgés ou débilisés, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire habituel au début d'un traitement par des analgésiques opiacés et on pense qu'elles sont provoquées par le déclenchement de la zone gâchette des chimiorécepteurs, la stimulation du système vestibulaire et le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue avec la poursuite du traitement par des analgésiques opiacés. Quand on instaure un traitement par un opiacé en cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez le patient cancéreux qui développe des nausées, la recherche des causes des nausées devrait inclure la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coeliaque et l'utilisation concomitante d'agents aux propriétés émétogènes. Des nausées persistantes qui ne répondent pas à une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique liée aux opiacés et peuvent être accompagnées d'autres symptômes,

notamment l'anorexie, la satiété rapide, les vomissements et la sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent au traitement chronique par des agents de motilité digestive.

Constipation : Pratiquement tous les patients qui prennent des opiacés de façon chronique éprouvent des problèmes de constipation. Dans certains cas, spécialement chez les personnes âgées et les sujets confinés au lit, un fécalome peut se développer. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement prolongé par des opiacés. Des laxatifs stimulants, des émollients fécaux et autres mesures appropriées seront utilisés au besoin. Puisqu'un fécalome peut se présenter sous forme de diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opiacé avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

Effets secondaires moins fréquemment observés avec les analgésiques opiacés :

Dermatologiques : diaphorèse, prurit et urticaire et autres éruptions cutanées

Cardiovasculaires : bradycardie, bouffées congestives au visage, étourdissements, frissons, hypotension, hypertension, palpitations, syncope et tachycardie

Digestifs : altérations du goût, anorexie, crampes, diarrhée, sécheresse de la bouche et spasme des voies biliaires

Généraux et SNC : agitation, altérations de l'humeur (nervosité, appréhension, dépression, sensation de flottement, rêves), augmentation de la pression intracrânienne, céphalées, diplopie et myosis, dysphorie, euphorie, faiblesse, hallucinations et désorientation passagères, insomnie, manque de coordination de certains mouvements musculaires, nystagmus, paresthésie, rigidité musculaire, secousses musculaires, tremblements, vue brouillée et troubles visuels

Génito-urinaires : effets antidiurétiques, rétention urinaire ou retard de miction

Respiratoires : bronchospasme et laryngospasme

Syndrome de sevrage (abstinence) : La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, a tendance à apparaître à l'administration chronique d'opiacés. Une crise de sevrage peut être provoquée par l'arrêt du traitement par les opiacés ou à la suite de l'administration d'antagonistes des opiacés. Après l'interruption du traitement, les symptômes de sevrage suivants peuvent se manifester : augmentation inhabituelle de la transpiration, bâillements, chair de poule, crampes d'estomac, diarrhée, douleur physique, étouffements, faiblesse, fièvre inexplicée, nausées, nervosité ou agitation, perte d'appétit, rhinorrhée, tachycardie, tremblements ou frissons et troubles du sommeil. Ces symptômes sont généralement légers si l'emploi médical des analgésiques opiacés est justifié et si le sevrage est progressif.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interaction avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) : Codeine Contin® (comprimés de codéine à libération contrôlée) doit être administré prudence; il convient de commencer par une posologie réduite chez les patients qui prennent également d'autres dépresseurs du système nerveux central (par exemple, l'alcool, les autres opiacés, les sédatifs, les hypnotiques, les antidépresseurs, les somnifères, les phénothiazines, les neuroleptiques, les antihistaminiques et les antiémétiques) et les bêtabloquants, car ils peuvent renforcer l'effet dépresseur sur le SNC (par exemple, la dépression respiratoire) de **Codeine Contin**.

Interactions médicament-médicament

Médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450 : La codéine est convertie en morphine sous l'action du cytochrome hépatique CYP2D6; c'est son polymorphisme qui permet d'en contrôler l'innocuité et l'efficacité. Elle a un haut degré de variabilité chez les humains. Compte tenu de la puissance plus élevée de la morphine relativement à la codéine, les niveaux d'activité du CYP2D6 ont été associés à des résultats de l'administration de codéine qui varient d'une absence d'effet à des réponses ayant le potentiel de conséquences médicales graves.

Inhibiteurs du CYP2D6 : Environ 5 à 10 pour cent des Caucasiens et 1 pour cent des Asiatiques affichent le phénotype du métaboliseur faible. Toutefois, un éventail de niveaux d'activité du CYP2D6, notamment les métaboliseurs très rapides de la codéine, a été documenté (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Métaboliseurs ultra-rapides de la codéine**).

Administration concomitante avec des analgésiques agonistes/antagonistes opiacés mixtes : Les analgésiques agonistes/antagonistes opiacés mixtes (c.-à-d., la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine) doivent être administrés avec prudence à un patient qui a reçu ou qui reçoit un traitement à l'aide d'un analgésique opiacé agoniste pur comme la codéine. Dans ce cas, les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes peuvent atténuer l'effet analgésique de la codéine et/ou peuvent précipiter des symptômes de sevrage chez ces patients.

Inhibiteurs de la MAO : Les inhibiteurs de la MAO intensifient les effets des médicaments opiacés, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. **Codeine Contin** est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les quatorze jours précédents (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Warfarine et autres anticoagulants dérivés de la coumarine : La codéine peut augmenter l'activité anticoagulante de la coumarine ainsi que celle d'autres anticoagulants.

Interactions médicament-aliment

La présence de nourriture dans l'estomac n'augmente pas l'ampleur de l'absorption de **Codeine Contin** de façon significative, bien que l'on observe les concentrations de pointe un peu plus tard, entre 3,9 et 4,5 heures après l'administration.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats des essais de laboratoire

Les effets au médicament sur les résultats des tests de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Codeine Contin[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) doit être avalé entier et ne doit être ni mâché, ni dissous, ni écrasé. La prise de comprimés brisés, mâchés, dissous ou écrasés pourrait entraîner une libération et une absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de codéine. Toutes les concentrations, sauf celle de 50 mg, peuvent être fractionnées. Les demi-comprimés doivent aussi être avalés intacts.

Codeine Contin n'est pas recommandé avant ou au cours des 24 premières heures suivant une opération.

Codeine Contin ne doit pas être utilisé pour la prise en charge de la douleur péri-opératoire.

Codeine Contin n'est pas indiqué pour l'administration rectale.

Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas recevoir **Codeine Contin**.

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes : Les besoins individuels varient considérablement d'un patient à l'autre en fonction de l'âge, du poids, de l'intensité et de la cause de la douleur et des antécédents médicaux et analgésiques.

Les doses de Codeine Contin sont exprimées en codéine base. Les formulations de phosphate de codéine renferment environ 75 % de codéine base. On peut faire passer les patients qui reçoivent des formulations orales de phosphate de codéine à libération immédiate au traitement sous Codeine Contin en adoptant une posologie quotidienne totale de codéine environ 25 % moindre, divisée en deux doses égales de Codeine Contin administrées à intervalles de 12 heures.

Patients ne recevant pas d'opiacés au moment de l'instauration du traitement par codéine :

Les patients qui souffrent et qui ne prennent présentement pas d'autres analgésiques opiacés, ou qui prennent moins de quatre comprimés par jour de préparation de codéine en association, devraient commencer le traitement à une dose de 50 mg de **Codeine Contin** aux 12 heures, et la dose devrait être ajustée au besoin.

Patients recevant actuellement des opiacés : Pour les patients qui reçoivent des associations analgésiques de phosphate de codéine et d'acétaminophène ou d'acide acétylsalicylique (AAS),

le **TABLEAU 1** présente un guide des doses initiales et d'entretien recommandées de **Codeine Contin**.

TABLEAU 1
Conversion des associations d'acétaminophène (ou d'AAS) et de phosphate de codéine

Nombre de comprimés de 30 mg de codéine en association par jour	Dose initiale de Codeine Contin	Dose d'entretien de Codeine Contin
4-6	50 mg q12h	100 mg q12h
7-9	100 mg q12h	150 mg q12h
10-12	150 mg q12h	200 mg q12h
> 12	200 mg q12h	au besoin (sans dépasser 300 mg q12h)

Pour les patients qui reçoivent un autre opiacé, on doit calculer la « dose équivalente en phosphate de codéine orale » de l'analgésique utilisé. Après avoir déterminé la posologie quotidienne totale de l'analgésique utilisé, on peut se servir du **TABLEAU 2** pour calculer la posologie quotidienne approximative de phosphate de codéine orale qui devrait procurer une analgésie équivalente. On devrait alors prescrire une dose de **Codeine Contin** environ 25 % moindre pour compenser le passage du phosphate de codéine à la codéine base. Cette dose doit être divisée en deux doses égales administrées à intervalles de 12 heures. Des réductions de dose additionnelles doivent être également envisagées en raison de la tolérance croisée incomplète entre les opiacés.

TABLEAU 2
Analgésiques opiacés : Équivalence analgésique approximative¹

Médicament	Dose équivalente (mg) ² (comparée à 10 mg de morphine IM)		Durée d'action (heures)
	Parentérale	Orale	
Agonistes puissants des opiacés :			
Morphine	10	60 ³	3-4
Oxycodone	15	30 ⁴	2-4
Hydromorphone	1,5	7,5	2-4
Aniléridine	25	75	2-3
Lévorphanol	2	4	4-8
Méperidine ⁶	75	300	1-3
Oxymorphone	1,5	5 (rectale)	3-4
Méthadone ⁵	-	-	-
Héroïne	5-8	10-15	3-4
Agonistes faibles des opiacés :			
Codéine	120	200	3-4
Propoxyphène	50	100	2-4
Agonistes-antagonistes mixtes⁷ :			
Pentazocine ⁶	60	180	3-4
Nalbuphine	10	-	3-6
Butorphanol	2	-	3-4

Notes :

¹ Références :

Comité consultatif expert sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur chronique intense chez les cancéreux, Santé et Bien-être social Canada : Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère de l'Approvisionnement et des Services du Canada, 1987. No de cat. H42-2/5-1984E.

Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313(2):84-95.

Aronoff GM, Evans WO. Pharmacological management of chronic pain: A review. In: Aronoff GM, éditeur. *Evaluation and treatment of chronic pain*. 2^e éd. Baltimore (Maryland): Williams and Wilkins; 1992. p. 359-68.

Cherny NI, Portenoy RK. Practical issues in the management of cancer pain. In: Wall PD, Melzack R, éditeurs. *Textbook of pain*. 3^e éd. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 1437-67.

² La plupart de ces données sont dérivées d'études sur la douleur aiguë traitée par dose unique et devraient être considérées comme une simple approximation lors du processus de sélection des doses à prescrire pour traiter la douleur chronique. Comme les facteurs de conversion analgésique sont approximatifs et que la réponse du patient peut varier, on doit personnaliser la posologie selon le soulagement de la douleur et les effets secondaires. En raison d'une tolérance croisée incomplète, des réductions de 25 à 50 % de la dose équianalgésique peuvent être appropriées chez certains patients lorsqu'on passe d'un opiacé à un autre, particulièrement à doses élevées[†]. Une augmentation posologique peut être requise pour atteindre des doses d'entretien appropriées.

[†]Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996;335:1124-32.

³ Pour la douleur aiguë, la dose orale ou rectale de la morphine est six fois la dose injectable. En cas d'usage chronique toutefois, l'expérience indique que ce rapport est de 2-3:1 (c'est-à-dire que 20-30 mg de morphine orale ou rectale sont équivalents à 10 mg de morphine parentérale).

⁴ Basé sur l'oxycodone orale comme entité simple dans la douleur aiguë.

⁵ Dose équianalgésique extrêmement variable. On calculera de façon individuelle la dose requise par le patient en commençant par l'équivalent de 1/10 de la dose de morphine.

⁶ Ces agents ne sont pas recommandés pour le traitement de la douleur chronique.

⁷ Les agonistes-antagonistes mixtes peuvent précipiter le sevrage chez les patients prenant des agonistes opiacés purs.

Ajustement de la posologie : L'ajustement de la posologie est la clé du succès du traitement par analgésiques opiacés. **Un dosage optimal adapté au soulagement de la douleur du patient doit viser une administration régulière de la plus petite dose possible de codéine à libération contrôlée (Codeine Contin), ce qui permettra l'atteinte de l'objectif global du traitement qui est un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.**

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient. Chez les patients recevant **Codeine Contin** de façon chronique, la dose devrait être augmentée à intervalles de 48 heures jusqu'à celle qui assurera un soulagement satisfaisant de la douleur sans entraîner d'effets secondaires intractables. On n'a pas étudié de posologies de **Codeine Contin** supérieures à 300 mg q12h et, au-delà de ces niveaux, il est préférable de faire passer ces patients à un opiacé comme la morphine, qui est recommandée pour la douleur intense. **Codeine Contin** est conçu pour permettre une administration toutes les 12 heures.

L'apparition répétée de douleur à la fin de l'intervalle entre les doses indique généralement qu'il faut augmenter la posologie plutôt que la fréquence des doses de codéine à libération contrôlée (Codeine Contin).

Ajustement ou baisse de la posologie : Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur, on tentera périodiquement de réduire la dose d'opiacé. L'administration de doses plus faibles ou l'arrêt complet est parfois possible en raison d'un changement dans l'état physique ou mental du patient. Si on doit arrêter le traitement, on peut réduire la dose de l'opiacé selon la procédure suivante : la moitié de la posologie quotidienne antérieure q12h pendant les deux premiers jours, suivie d'une réduction de 25 % tous les deux jours.

Les analgésiques opiacés ne sont peut-être que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, l'algie post-zostérienne, la douleur lancinante, la douleur liée à l'activité et certaines formes de céphalées. On ne doit pas en conclure qu'il ne faut pas faire un essai adéquat de traitement opiacé chez les patients souffrant de l'une ou l'autre de ces formes de douleur chronique, mais il peut être nécessaire d'envisager d'autres formes de soulagement de la douleur assez rapidement chez ces sujets.

Patients ayant besoin de médicaments de secours : Pour les patients qui ont atteint la posologie d'entretien recommandée sans obtenir une analgésie satisfaisante, on peut augmenter la posologie quotidienne totale dans la mesure où les effets secondaires le permettent. Si les épisodes de douleur persistent malgré les ajustements appropriés de la posologie de **Codeine Contin**, peut administrer de l'acétaminophène ordinaire (325-650 mg q4-6h p.r.n. sans dépasser 4 000 mg/24 heures). Les produits à base de fentanyl ne doivent pas être utilisés comme médicaments de secours chez les patients qui prennent **Codeine Contin**. Si on utilise des préparations de phosphate de codéine à libération immédiate ou des associations analgésiques d'acétaminophène et de phosphate de codéine (q4-6h p.r.n.) pour soulager les percées de douleur, les doses de phosphate de codéine* sont de 15, 30, 45, 60 et 90 mg pour les patients recevant 100, 200, 300, 400 et 600 mg/jour de **Codeine Contin**, respectivement.

(*Calcul basé sur une dose de médicament de secours de codéine base ne dépassant pas $\frac{1}{8}$ de la posologie quotidienne de **Codeine Contin**.)

Arrêt du traitement

Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque de la thérapie. Ces symptômes peuvent comprendre l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les bâillements, la chair de poule, les crampes d'estomac, la diarrhée, la douleur physique, les éternuements, la faiblesse, la fièvre inexplicée, les nausées, la nervosité ou l'agitation, les palpitations, la perte d'appétit, la rhinorrhée, la tachycardie, les tremblements ou les frissons et les troubles du sommeil.

Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur. Ces symptômes sont généralement légers si l'emploi médical des analgésiques opiacés est justifié et si le sevrage est progressif.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès que possible; cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, il doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante à l'heure prévue et selon la quantité normale.

SURDOSAGE

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

Symptômes : Un surdosage grave d'opiacés peut être caractérisé par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence et/ou du volume respiratoire, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), des étourdissements, de la confusion, une somnolence marquée qui évolue en stupeur ou en coma, un myosis, de l'hypotonie, une froideur et une moiteur de l'épiderme et, quelquefois, une hypotension et une bradycardie. Un surdosage grave peut provoquer l'apnée, le collapsus circulatoire, l'arrêt cardiaque et la mort.

Traitement : On verra d'abord à établir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies respiratoires et la ventilation contrôlée ou assistée. Le chlorhydrate de naloxone, un antagoniste des opiacés, est un antidote spécifique contre la dépression respiratoire due à un surdosage ou résultant d'une sensibilité inhabituelle aux opiacés. On devrait donc administrer une dose appropriée de l'antagoniste, de préférence par voie intraveineuse. La dose i.v. initiale habituelle de naloxone chez l'adulte est de 0,4 mg ou plus. On procédera en même temps à la réanimation respiratoire. Comme la durée de l'action des opiacés, surtout en formulation à libération prolongée, peut excéder celle de l'antagoniste, le patient doit rester sous surveillance constante et les doses d'antagoniste doivent être répétées au besoin pour maintenir une bonne respiration.

On ne doit pas administrer d'antagoniste en l'absence de dépression respiratoire ou cardiovasculaire cliniquement significative. L'oxygène, les solutés intraveineux, les vasopresseurs et autres mesures de soutien doivent être utilisés au besoin.

Chez un individu physiquement dépendant des opiacés, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des opiacés déclenchera un syndrome de sevrage aigu. La gravité de ce

syndrome sera fonction du degré de dépendance physique du patient et de la dose d'antagoniste administrée. Il faut éviter l'emploi d'antagonistes des opiacés chez ce sujet, dans la mesure du possible. Si l'utilisation d'un antagoniste des opiacés est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient présentant une dépendance physique, l'administration devrait se faire avec une extrême prudence, par ajustement posologique, en débutant par une dose représentant environ 10 à 20 % de la dose initiale habituelle.

L'évacuation du contenu gastrique peut s'avérer utile pour éliminer toute quantité de médicament non absorbé par l'organisme, surtout en cas d'administration de préparation à libération prolongée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La codéine est un analgésique opiacé qui exerce un effet agoniste sur certains récepteurs saturables des opiacés dans le SNC et dans d'autres tissus. Chez l'homme, la codéine produit toute une gamme d'effets, y compris l'analgésie, la constipation due à une baisse de la motilité gastro-intestinale, la suppression du réflexe de la toux, la dépression respiratoire due à une baisse de la réponse du centre respiratoire au CO₂, les nausées et les vomissements par stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, les sautes d'humeur, y compris l'euphorie ou la dysphorie, la sédation, l'obscurcissement des capacités mentales, le myosis et des altérations du système endocrinien et du système nerveux autonome.

Pharmacodynamique

Système cardiovasculaire : Les effets des opiacés sur la fonction cardiaque sont négligeables. Toutefois, la vasodilatation périphérique peut entraîner une sensation vertigineuse, des étourdissements et une perte de connaissance chez les patients ambulatoires. La stimulation de la sécrétion histaminique par les opiacés peut également être responsable de cette hypotension. La sécrétion d'histamine peut entraîner la dilatation des vaisseaux sanguins cutanés entraînant une sensation de congestion et de chaleur sur la peau. Le prurit et la transpiration surviennent fréquemment après l'administration de codéine et peuvent être une réaction à la sécrétion d'histamine. Le prurit peut également être dû à l'activation de systèmes neuraux étant donné que les opiacés qui n'entraînent pas de libération d'histamine causent également un prurit.

Système nerveux central : La codéine et les autres opiacés agissent sur les centres respiratoires du tronc cérébral, réduisant leur réponse aux augmentations de la tension du dioxyde de carbone et entraînant une dépression respiratoire.

Système endocrinien : Les opiacés peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Des signes cliniques et des symptômes dus à ces changements hormonaux peuvent se manifester.

Voies gastro-intestinales et autres muscles lisses : La principale action des agents du type codéine sur le système gastro-intestinal est une baisse de la motilité : les contractions propulsives dans l'intestin grêle sont diminuées et les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon sont diminuées ou éliminées. Cela explique l'effet secondaire fréquemment observé de la constipation à la suite de l'administration d'opiacé. Le mécanisme d'action de cette réaction est probablement une association d'effets locaux sur l'intestin et d'effets sur les centres du SNC régulant la motilité intestinale.

Système immunitaire : Les études *in vitro* et les études expérimentales sur les animaux indiquent que les opiacés ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. La signification clinique de ces constatations est inconnue.

Pharmacocinétique

Absorption : La codéine est facilement absorbée à partir des voies gastro-intestinales et sa biodisponibilité après administration orale correspond à 53 % de celle observée pour la voie intramusculaire.

L'absorption de **Codeine Contin** est équivalente à celle des comprimés à libération immédiate ou des formulations liquides de codéine. Dans des études à dose unique, réalisées auprès de volontaires en bonne santé à jeun, la concentration plasmatique maximale de codéine (C_{max}) est d'environ 56 % de celle des formules à libération immédiate et s'observe environ 2,6 fois plus tard, soit 3,3 heures après l'administration. Dans des études réalisées en état d'équilibre dynamique chez des volontaires en bonne santé, l'ampleur de l'absorption et les concentrations plasmatiques maximales de codéine sont équivalentes à celles de formulations à libération immédiate administrées à la même posologie quotidienne totale. La présence de nourriture dans l'estomac n'augmente pas l'ampleur de l'absorption de **Codeine Contin** de façon significative, bien que l'on observe les concentrations de pointe un peu plus tard, entre 3,9 et 4,5 heures après l'administration.

Distribution : La codéine est rapidement distribuée du sang vers les tissus, traverse la barrière hémato-encéphalique et se retrouve dans les tissus fœtaux et le lait maternel. La codéine est métabolisée dans le foie en morphine et en norcodéine, chacune représentant environ 10 % de la dose de codéine administrée.

Métabolisme : La codéine est métabolisée dans le foie en morphine et en norcodéine, chacune représentant environ 10 % de la dose de codéine administrée. La codéine est convertie en morphine sous l'action du cytochrome hépatique CYP2D6, dont le polymorphisme permet d'en contrôler l'innocuité et l'efficacité. Elle a un haut degré de variabilité chez les humains. Les niveaux d'activité de la CYP2D6 ont été associés aux résultats issus de la prise de codéine, allant de l'absence d'effet à des réponses aux conséquences médicales potentiellement graves (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Excrétion : Les produits d'excrétion urinaire sont la codéine libre et glycuconjuguée (environ 70 %), la morphine libre et conjuguée (environ 10 %), la normorphine (moins de 4 %) et l'hydrocodone (< 1 %). Le reste de la dose administrée se retrouve dans les selles.

Populations et pathologies particulières

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de **Codeine Contin** n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'utilisation de **Codeine Contin** n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. Certains enfants peuvent métaboliser la codéine de manière ultra-rapide (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Métaboliseurs ultra-rapides de la codéine**). Quel que soit le contexte clinique, l'utilisation de la codéine, y compris de **Codeine Contin**, n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans en raison de préoccupations accrues sur le plan de l'innocuité.

Gériatrie : On doit administrer la codéine avec prudence et à des doses réduites aux personnes âgées ou affaiblies.

Sexe : Pas de données disponibles.

Race : Environ 5 à 10 pour cent des Caucasiens et 1 pour cent des Asiatiques affichent le phénotype du métaboliseur faible et ils ne convertissent pas la codéine en morphine suffisamment pour bénéficier de l'effet analgésique du médicament (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). Cependant, certaines personnes peuvent être des métaboliseurs ultra-rapides en raison d'un génotype précis : CYP2D6. Ces personnes transforment la codéine en son métabolite actif, la morphine, plus rapidement et de façon plus complète que d'autres. Cette conversion rapide se traduit par des concentrations sériques de morphine plus élevées que prévu. La prévalence de ce type de CYP2D6 varie grandement. On estime qu'elle est de 0,5 à 1 % chez les Chinois, les Japonais et les personnes d'origine hispanique, de 1 à 10 % chez les Blancs, de 3 % chez les Afro-Américains et de 16 à 28 % chez les Africains du Nord, les Éthiopiens et les Arabes. On ne dispose pas de données pour les autres groupes ethniques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent**).

Polymorphisme génétique : Certaines personnes peuvent être des métaboliseurs ultra-rapides en raison d'un génotype précis : CYP2D6 (voir **Populations et pathologies particulières, Race** ci-dessus et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante (15 ° - 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRE DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Codeine Contin[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) est offert en teneurs de 50 mg (bleu), 100 mg (jaune), 150 mg (rouge) et 200 mg (orange).

Les comprimés sont enrobés et ont l'aspect suivant :

- 50 mg - Comprimés enrobés ronds, bleus, portant l'impression PF d'un côté et l'impression CC 50 de l'autre.
- 100 mg - Comprimés enrobés ronds, sécables, jaunes, portant l'impression PF d'un côté et l'impression CC 100 de l'autre.
- 150 mg - Comprimés enrobés ronds, sécables, rouges, portant l'impression PF d'un côté et l'impression CC 150 de l'autre.
- 200 mg - Comprimés enrobés en forme de caplets, sécables, orange, portant l'impression PF d'un côté et l'impression CC 200 de l'autre.

Composition

Les comprimés **Codeine Contin** de 50 mg contiennent 26,5 mg de monohydrate de codéine et 31,35 mg de trihydrate de sulfate de codéine (équivalant chacun à 25 mg de codéine anhydre).

Les comprimés **Codeine Contin** de 100 mg renferment 53 mg de monohydrate de codéine et 62,7 mg de trihydrate de sulfate de codéine (équivalant chacun à 50 mg de codéine anhydre).

Les comprimés **Codeine Contin** de 150 mg renferment 79,5 mg de monohydrate de codéine et 94,1 mg de trihydrate de sulfate de codéine (équivalant chacun à 75 mg de codéine anhydre).

Les comprimés **Codeine Contin** de 200 mg renferment 106 mg de monohydrate de codéine et 125,4 mg de trihydrate de sulfate de codéine (équivalant chacun à 100 mg de codéine anhydre).

Ingrédients non médicinaux (toutes les teneurs): hydroxyéthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, alcool stéarylique, talc

Pelliculage :

- 50 mg - Opadry bleu : Carmin d'indigo (laque d'aluminium), hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane.
- 100 mg - Opadry jeune : Jaune de quinoléine (laque d'aluminium), jaune soleil F.C.F. (laque d'aluminium), hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane.
- 150 mg - Opadry rouge : Jaune soleil F.C.F (laque d'aluminium), rouge allura (laque d'aluminium), hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl-méthylcellulose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane.

200 mg - Opadry orange : Jaune soleil F.C.F (laque d'aluminium), hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane.

Conditionnement

Présentés en flacons de plastique opaque de 50 et 60 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

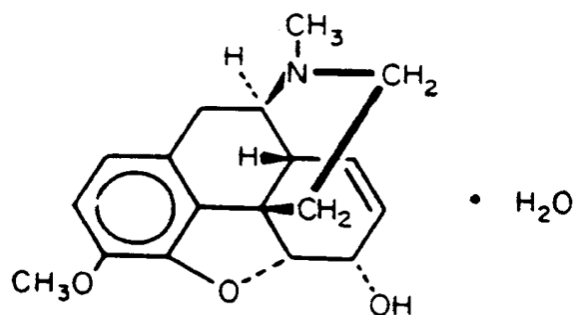
Substance pharmaceutique

Nom propre : Monohydrate de codéine

Nom chimique : Monohydrate de 7,8-didéhydro-4,5 α -époxy-3-méthoxy-17-méthyl-morphinan-6 α -ol

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₈H₂₁NO₃ • H₂O / 317.38

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

Aspect : Cristaux incolores ou blancs, ou poudre cristalline blanche.

Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans le chloroforme et librement soluble dans l'éther.

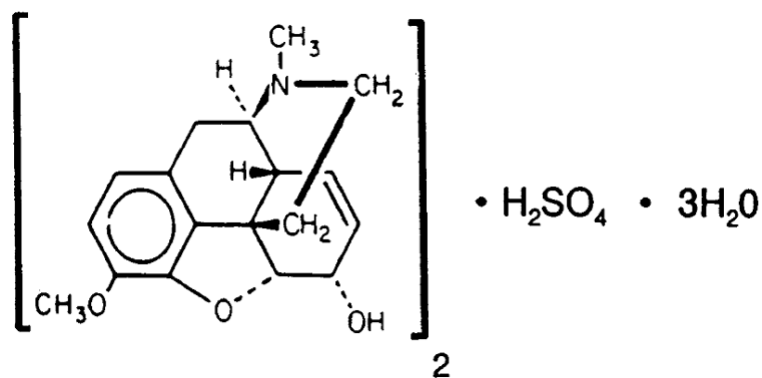
Point de fusion : 154° - 158°C.

Nom commun : Trihydrate de sulfate de codéine

Nom chimique : Trihydrate de sulfate de 7,8-didéhydro-4,5 α -époxy-3-méthoxy-17-méthyl-morphinan-6 α -ol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $(C_{18}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 3H_2O$ / 750.87

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques :

Aspect : Cristaux blancs ou poudre cristalline blanche.

Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau, librement soluble dans l'eau à 80 °C, très légèrement soluble dans l'alcool, insoluble dans le chloroforme et l'éther.

Point de fusion : 278 °C (anhydre)

ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité analgésique de **Codeine Contin**[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) a été évaluée lors d'études avec administration de doses multiples à des patients présentant des douleurs cancéreuses et des douleurs chroniques non cancéreuses. Dans une étude sur la réponse en fonction de la dose chez des cancéreux, l'administration de 150 mg de **Codeine Contin** toutes les 12 heures a procuré une analgésie à peu près équivalente à celle assurée par une association de 600 mg d'acétaminophène et de 60 mg de codéine administrée toutes les 6 heures. Chez les patients présentant des douleurs cancéreuses et des douleurs chroniques non cancéreuses et recevant une association d'acétaminophène et de codéine q4h p.r.n., **Codeine Contin** (100, 150 ou 200 mg toutes les 12 heures) a amélioré la maîtrise de la douleur et réduit la consommation additionnelle d'associations d'acétaminophène et de codéine. Chez les patients souffrant de lombalgie chronique, **Codeine Contin** (100 mg toutes les 12 heures), associé à l'acétaminophène régulier p.r.n. a entraîné des scores de douleur inférieurs et moins de fluctuations de la douleur tout au long de la journée que l'acétaminophène associé à la codéine p.r.n.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

La codéine et les agonistes apparentés produisent leurs principaux effets sur le SNC et les intestins en agissant comme agonistes sur de certains récepteurs saturables des opiacés dans le SNC et dans d'autres tissus, en particulier les récepteurs μ . Le mode d'action analgésique des opiacés ne se situe pas au niveau des foyers périphériques mais plutôt au niveau de la moelle épinière et des centres nerveux supérieurs où on pense qu'ils modifient la transmission des influx nerveux. Les propriétés antitussives de la codéine peuvent être dues à son action non pas au niveau des récepteurs μ , mais au niveau d'autres récepteurs qui ne sont pas sensibles à la naloxone.

On a avancé que l'efficacité analgésique de la codéine est due en partie à la morphine, qui est un métabolite de la codéine. Mais de récentes études identifiant la formation endogène de la codéine et la fixation de la codéine et de ses métabolites aux récepteurs μ soutiennent la présence d'un effet analgésique de la codéine elle-même.

La puissance de la codéine administrée par voie orale équivaut à environ 60 % de celle de la codéine administrée par voie intramusculaire pour ce qui est de l'analgésie totale. La puissance relative du phosphate de codéine i.m. est d'environ 1/12 de celle du sulfate de morphine i.m.; dans le cas de l'administration chronique par voie orale, une dose de 200 mg de phosphate de codéine équivaut à 20 à 30 mg de sulfate de morphine.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Animaux

La DL₅₀ de la codéine administrée par voie orale à des souris et des rats, telle que déterminée par 15 investigateurs différents, a été de 237 à 640 mg/kg. Les études animales réalisées avec un certain nombre d'opiacés, y compris la codéine, ont indiqué la possibilité d'effets tératogènes. Aucune étude de longue durée satisfaisante n'a été réalisée auprès d'animaux pour déterminer si la codéine présente un potentiel carcinogène.

Humains

Un surdosage de codéine peut entraîner des effets toxiques, mais la sensibilité aux opiacés variant beaucoup d'une personne à l'autre, il est difficile de déterminer la dose toxique ou létale exacte d'un opiacé quelconque.

RÉFÉRENCES

1. Arkininstall W, Sandler A, Goughnour B, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of controlled release codeine in chronic nonmalignant pain: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 1995;62:169-78.
2. Band CJ, Band PR, Deschamps M, Besner J-G, Coldman AJ. Human pharmacokinetic study of immediate-release (codeine phosphate) and sustained-release (Codeine Contin) codeine. *J Clin Pharmacol* 1994;34:938-43.
3. Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, Houde RW. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. I. Comparisons of oral with intramuscular codeine and of oral with intramuscular oxycodone. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;207(1):92-100.
4. Chary S, Goughnour BR, Moulin DE, Thorpe WR, Harsanyi Z, Darke AC. The dose-response relationship of controlled-release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:363-71.
5. Chau TT, Carter FE, Harris LS. 3H-Codeine binding in the guinea pig lower brain stem. *Pharmacology* 1982; 25:12-17.
6. Dhaliwal HS, Sloan P, Arkininstall WW, Thirlwell MP, Babul N, Harsanyi Z, et al. Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:612-23.
7. Eddy NB, Friebel H, Hahn K, Halbach H. Codeine and its alternates for pain and cough relief. *Bull WHO* 1968;38:673-741.
8. Findlay JWA, Butz RF, Welch RM. Specific radioimmunoassays for codeine and morphine. Metabolism of codeine to morphine in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977;17(4):595-603.
9. Findlay JWA, Butz RF, Welch RM. Codeine kinetics as determined by radioimmunoassay. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22(4):439-46.
10. Findlay JWA, Jones EC, Butz RF, Welch RM. Plasma codeine and morphine concentrations after therapeutic oral doses of codeine-containing analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24(1):60-8.
11. Guay DRP, Awni WM, Halstenson CE, Findlay JW, Opsahl JA, Abraham PA, et al. Pharmacokinetics of codeine after single-and multiple-oral-dose administration to normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 1987;27:983-7.
12. Hale ME, Speight KL, Harsanyi Z, Iwan T, Slagle S, Lacouture PG, Darke AC. Efficacy of 12 hourly controlled-release codeine compared with as required dosing of

- acetaminophen plus codeine in patients with chronic low back pain. *Pain Res Manage* 1997; 2:33-8.
13. Hull JH, Findlay JW, Rogers JF, Welch RM, Butz RF, Bustrack JA. An evaluation of the effects of smoking on codeine pharmacokinetics and bioavailability in normal human volunteers. *Drug Intell Clin Pharm* 1982;16:849-50.
 14. Jaffe JH, Martin WR. Narcotic analgesics and antagonists. In: Goodman LS, Gilman A, éd. *The pharmacological basis of therapeutics*, 5^e éd, New York: Macmillan Press, 1975:245.
 15. Kay DC, Gorodetzky CW, Martin WR. Comparative effects of codeine and morphine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1967;156(1):101-6.
 16. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:S46-S62.
 17. Portenoy RK, Foley KM, Inturissi CE. The nature of opioid responsiveness and its implication for neuropathic pain: New hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990;43:273-86.
 18. Portenoy RK. Cancer Pain: Pathophysiology and syndromes. *Lancet* 1992;339:1026-31.
 19. Quiding H, Oikarinen V, Sane J, Sjöblad A-M. Analgesic efficacy after single and repeated doses of codeine and acetaminophen. *J Clin Pharmacol* 1984;24:27-34.
 20. Quiding H, Anderson P, Bondesson U, Boréus LO, Hynning P-Å. Plasma concentrations of codeine and its metabolite, morphine, after single and repeated oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:673-7.
 21. Quiding H, Lundqvist G, Boreus LO, Bondesson U, Ohrvik J. Analgesic effect and plasma concentrations of codeine and morphine after two dose levels of codeine following oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:319-23.
 22. Scott JF, éd. *Cancer Pain: A Monograph on the Management of Cancer Pain*: Ministère des Approvisionnements et Services Canada. 1984 Cat. No. H42-2/5-1984E.
 23. Sunshine A, Laska EM, Olsen NZ. Analgesic effects of oral oxycodone and codeine in the treatment of patients with postoperative, postfracture, or somatic pain. In: Foley KM et Inturissi CE., éd. *Advances in pain research and therapy*. Vol. 8. Raven Press, New York, 1986;225-34.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^NCodeine Contin[®]

comprimés de codéine à libération contrôlée

Ce dépliant est la partie III d'une « monographie de produit » en trois parties, publiée pour Codeine Contin et s'adresse expressément aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur Codeine Contin. Pour toute question au sujet des médicaments, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez Codeine Contin dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie. La consommation accidentelle de ce médicament par un enfant est une urgence médicale qui peut être fatale. Ne prenez jamais de médicaments devant des enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. En cas d'ingestion accidentelle de Codeine Contin par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.

Veillez lire ce document avant de commencer à prendre les comprimés à libération contrôlée Codeine Contin. N'oubliez pas que ces renseignements ne remplacent pas les consignes de votre médecin.

QUELS SONT LES RENSEIGNEMENTS LES PLUS IMPORTANTS À CONNAÎTRE AU SUJET DE CODEINE CONTIN?

- N'essayez pas de casser, de mâcher, de dissoudre ou d'écraser les comprimés Codeine Contin avant de les avaler. Toutes les teneurs peuvent être divisées en deux, sauf celle de 50 mg. Les demi-comprimés doivent eux aussi être avalés intacts.
- Codeine Contin, y compris les demi-comprimés, doit être avalé entier et ne doit pas être modifié, de quelque façon que ce soit. Si les comprimés sont modifiés, la codéine pourrait être libérée trop rapidement. Cela peut mener à de graves problèmes respiratoires, qui peuvent être fatals. De graves troubles respiratoires, qui peuvent mettre la vie en danger, peuvent également survenir en cas de surdosage ou si la dose que vous utilisez est trop forte pour vous.
- Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence si :
 - Vous avez de la peine à respirer, ou si votre respiration est lente ou superficielle
 - Votre rythme cardiaque est lent
 - Vous êtes atteint de somnolence grave
 - Votre peau est froide et moite
 - Vous vous sentez mal, étourdi, désorienté, ou si vous ne parvenez pas à réfléchir, à marcher ou à parler normalement
 - Vous faites une crise
 - Vous avez des hallucinations

- Codeine Contin ne doit pas être utilisé pour soulager les douleurs que vous ne ressentez que de temps à autre (« au besoin »).
- Prenez Codeine Contin exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. La dose quotidienne maximale de Codeine Contin est de 300 mg toutes les 12 heures, seulement si vous tolérez les opiacés. Votre médecin vous indiquera lorsque vous devenez tolérant aux opiacés en fonction de votre tolérance à une certaine dose de Codeine Contin.
- Ne donnez jamais Codeine Contin à quelqu'un d'autre, même si cette personne présente les mêmes symptômes que les vôtres. Cela peut lui faire du tort, ou même lui être fatal.
- Si vous (ou l'un des membres de votre famille) avez déjà consommé trop d'alcool, de médicaments ou de drogues illicites, ou si vous présentez une dépendance à ces substances, veuillez l'indiquer à votre médecin.
- Prévenez le vol, l'utilisation abusive ou la surconsommation. Conservez Codeine Contin dans un endroit sûr pour le protéger contre le vol.
- Lorsque vous n'utilisez plus Codeine Contin, vous devez rapporter les comprimés restants à votre pharmacie, qui les éliminera.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Codeine Contin est un comprimé oral à libération contrôlée qui libère lentement de la codéine (un analgésique opiacé) sur une période de 12 heures, et nécessite une dose à toutes les 12 heures pour maîtriser la douleur chez les adultes de 18 ans ou plus.

Ce qu'il fait :

Codeine Contin est un remède utilisé pour traiter la douleur légère à modérée nécessitant l'utilisation continue d'une préparation analgésique opiacée pendant plusieurs jours ou plus.

La codéine appartient à une classe de médicaments que l'on appelle généralement opiacés, opioïdes ou narcotiques, et comprend aussi le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine et l'oxycodone.

Votre douleur peut s'intensifier ou diminuer de temps en temps et votre médecin devra peut-être modifier la quantité de codéine que vous prenez chaque jour (posologie quotidienne). Vous devrez peut-être prendre plus d'une teneur de comprimés (comprimés de couleur différente) à la fois pour recevoir la posologie quotidienne totale prescrite par le médecin.

Quand ne pas l'utiliser :

N'utilisez pas Codeine Contin si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;

- votre douleur est légère;
- votre douleur peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle d'autres analgésiques;
- vous avez un problème d'asthme grave ou des problèmes pulmonaires graves;
- vous êtes allergique à la codéine, aux opiacés ou à tout autre ingrédient contenu dans les comprimés (voir Les ingrédients non médicinaux sont);
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- vous souffrez de convulsions;
- vous souffrez d'une pathologie où l'intestin grêle ne fonctionne pas correctement (iléus paralytique) ou vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous avez subi une chirurgie il y a moins de 24 heures;
- vous prenez ou avez pris au cours des deux dernières semaines, un médicament inhibiteur de la monoamine oxydase (p. ex., sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlycypromine, le moclobémide ou la sélégiline);
- vous êtes enceinte ou vous avez l'intention de le devenir;
- vous êtes en travail ou vous allaitez. La codéine pourrait nuire à un nourrisson.

Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre de comprimés **Codeine Contin**.

L'ingrédient médicinal est :
la codéine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés à libération contrôlée **Codeine Contin** : hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, alcool stéarylique, talc et dioxyde de titane.

En outre, le revêtement du comprimé contient les ingrédients suivants :

- 50 mg – carmin d'indigo (laque d'aluminium)
- 100 mg – jaune de quinoléine (laque d'aluminium) et jaune soleil F.C.F. (laque d'aluminium)
- 150 mg – jaune soleil F.C.F. (laque d'aluminium) et rouge allura (laque d'aluminium)
- 200 mg – jaune soleil F.C.F. (laque d'aluminium)

Les formes posologiques sont :

Comprimés à libération contrôlée **Codeine Contin** : 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les comprimés Codeine Contin sont conçus pour agir correctement sur une période de 12 heures lorsqu'ils sont avalés entiers. Toutes les teneurs peuvent être divisées en deux, sauf celle de 50 mg. Les comprimés Codeine Contin de 100, 150 et 200 mg sont sécables pour faciliter la coupe en deux, si telles

sont les directives de votre médecin. Les demi-comprimés doivent eux aussi être avalés intacts. Si un comprimé est brisé, écrasé, dissous ou mâché, la dose entière pour douze heures sera rapidement absorbée par le corps. Cela peut être dangereux, pouvant causer des problèmes graves comme un surdosage, qui peut être mortel.

Conservez Codeine Contin hors de la vue et de la portée des enfants. Vous ne devriez pas donner Codeine Contin à personne d'autre, car une utilisation inappropriée peut avoir de nombreuses conséquences médicales, notamment le décès.

AVANT de prendre **Codeine Contin**, dites à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez présentement ou avez déjà eu d'autres problèmes médicaux, particulièrement les suivants : traumatisme crânien; problèmes de reins ou de foie; problèmes gastro-intestinaux; tension artérielle basse; problèmes de prostate; rétrécissement de l'urètre (étroitesse inhabituelle de l'urètre); problèmes des glandes surrénales, comme la maladie d'Addison; convulsions ou crises d'épilepsie; alcoolisme; hallucinations ou autres problèmes mentaux graves; abus présent ou passé de drogues ou toxicomanie.

Codeine Contin n'est pas recommandé pour *quiconque* qui présente, ou qui risque de présenter des troubles respiratoires tels que dans les cas suivants :

- infections ou affections respiratoires;
- troubles neuromusculaires;
- problèmes cardiaques graves; ou
- traumatismes multiples récents ou interventions chirurgicales de longue durée récentes.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes enceinte, si vous prévoyez de l'être ou si vous allaitez. **Codeine Contin** passera dans le lait maternel et fera du tort au bébé. **Codeine Contin** ne doit pas être utilisé par les patientes enceintes ou qui allaitent.

Si vous prévoyez une chirurgie ou si vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale, dites à votre médecin que vous prenez **Codeine Contin**.

Vous devriez prendre les précautions suivantes pendant que vous prenez les comprimés **Codeine Contin** :

- Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez **Codeine Contin**, car cela peut augmenter le risque d'éprouver des effets secondaires dangereux;
- Ne pas tenter de conduire un véhicule ou d'effectuer d'autres tâches exigeant une pleine vigilance jusqu'à ce que vous soyez sûr que la prise de **Codeine Contin** ne cause pas de somnolence;
- Vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments en vente libre ou d'ordonnance – ils vous diront quoi faire.

Abus, toxicomanie et dépendance physique :

Il y a un risque d'abus ou de toxicomanie avec tous les opiacés. Certains patients, particulièrement ceux qui peuvent avoir abusé des drogues dans le passé, peuvent avoir un risque plus élevé d'abus ou de toxicomanie lorsqu'ils prennent des opiacés, notamment **Codeine Contin**. Les patients qui ont pris **Codeine Contin** pendant un certain temps peuvent développer une dépendance physique, et ne devraient pas arrêter brutalement de le prendre. Voir la section « **Arrêt** » de ce dépliant.

Alors qu'il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie, chacune est une raison d'exercer une surveillance médicale étroite et de discuter honnêtement avec votre médecin. Si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique, veuillez en parler à votre médecin.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous ne devriez pas prendre **Codeine Contin** si vous prenez présentement (ou avez récemment arrêté de prendre) l'un des médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex., sulfate de phénelzine, sulfate de tranlylcypromine, moclobémide ou sélégiline).

Les médicaments qui peuvent interagir avec **Codeine Contin** sont les suivants :

- L'alcool ou d'autres sédatifs qui peuvent augmenter la somnolence causée par la codéine;
- D'autres opiacés, anesthésiques, sédatifs, tranquillisants, hypnotiques, barbituriques, phénothiazines, amphétamines, chlorpromazine, méthocarbamol, certains médicaments pour le cœur (p. ex., bêta-bloquants), anticoagulants (coumarine ou autres anticoagulants), hydrate de chloral et glutéthimide;
- Les antihistaminiques, les dépresseurs ou somnifères (ces médicaments peuvent vous rendre somnolent et déprimer la respiration);
- Tout médicament sans ordonnance (en vente libre);
- Tout remède à base de plantes médicinales.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les comprimés Codeine Contin doivent être avalés entiers et ne doivent être ni brisés, ni mâchés, ni dissous, ni écrasés, puisque cela peut entraîner la libération d'un excédent de codéine, et cela peut vous faire beaucoup de tort. Toutes les teneurs peuvent être divisées en deux, sauf celle de 50 mg. Les demi-comprimés doivent eux aussi être avalés intacts.

Codeine Contin n'est pas recommandé pour l'administration rectale.

Dose habituelle (adultes de 18 ans ou plus) :

Votre médecin doit prescrire **Codeine Contin** à la plus petite dose efficace. Prenez la dose prescrite par votre médecin. Les

comprimés **Codeine Contin** doivent être pris régulièrement aux 12 heures avec un verre d'eau.

Codeine Contin peut être pris avec ou sans aliments.

Votre dose de Codeine Contin sera clairement étiquetée sur le flacon de médicament. Assurez-vous de suivre exactement les directives sur l'étiquette; cela est très important. N'augmentez ni ne diminuez votre dose sans consulter votre médecin. En cas de douleurs entre les prises, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires de **Codeine Contin**, car cela pourrait s'avérer dangereux. Parlez-en immédiatement à votre médecin. Si votre posologie est changée par votre médecin, assurez-vous de l'écrire au moment où votre médecin vous appelle ou vous voit, et suivez exactement les nouvelles directives.

Réexaminez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin de **Codeine Contin**. Assurez-vous d'utiliser **Codeine Contin** seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Arrêt :

Après avoir arrêté de prendre **Codeine Contin** vous devriez rapporter les comprimés inutilisés à votre pharmacien pour être détruits.

Obtenez de votre médecin des instructions sur la façon d'arrêter ce remède lentement pour éviter des symptômes inconfortables comme les douleurs corporelles, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la transpiration, une fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements.

Vous ne devriez pas arrêter de prendre **Codeine Contin** tout d'un coup si vous en avez pris plus longtemps que quelques jours.

Renouvellement de l'ordonnance de Codeine Contin :

Chaque fois que vous aurez besoin de plus de **Codeine Contin**, vous devrez obtenir une nouvelle ordonnance écrite de votre médecin. Il est donc important que vous communiquiez avec votre médecin au moins trois jours ouvrables avant l'épuisement de votre réserve de médicament.

Surdose :

Les signes les plus importants de surdose sont la suppression respiratoire (respiration anormalement lente ou faible), les étourdissements, la confusion ou la somnolence extrême. En cas de surdose de **Codeine Contin**, communiquez sans délai avec votre médecin, votre service d'urgence local ou un centre antipoison régional, ou rendez-vous directement au service des urgences d'un hôpital avec les comprimés restants et le contenant, même si vous ne vous sentez pas malade.

Dose manquée :

Il est très important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez d'en prendre une, prenez-la dès que possible.

Cependant, si le moment de prendre la dose suivante est presque venu, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez pas deux doses en même temps, à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Si vous manquez plusieurs doses de suite, parlez à votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament.

Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances supplémentaires pour ce remède de tout autre médecin – à moins que la responsabilité de la prise en charge de votre douleur ait été transférée à un autre médecin.

Si votre douleur augmente, ou si d'autres plaintes se manifestent parce que vous prenez **Codeine Contin**, contactez immédiatement votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus fréquents sont la constipation, les étourdissements, l'impression de tête légère, les nausées, la sédation, la transpiration et les vomissements.

Informez votre médecin si ces problèmes surviennent. Votre médecin peut prescrire un laxatif et un émoullient fécal pour vous aider à soulager la constipation pendant que vous prenez **Codeine Contin**.

Si vous éprouvez des symptômes liés à une difficulté à respirer, comme une oppression thoracique, un sifflement, des évanouissements ou un battement cardiaque rapide, demandez immédiatement à obtenir des soins médicaux.

On a signalé de la dépendance physique, de l'abus et des réactions de sevrage. Voyez les réactions de sevrage énumérées dans la section « **Arrêt** » de ce dépliant.

*Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu pendant que vous prenez **Codeine Contin**, contactez votre médecin ou votre pharmacien.*

COMMENT LE CONSERVER

Conservez à température ambiante (15 ° - 30 °C). Gardez dans un endroit sec.

Conservez **Codeine Contin** dans un endroit sûr pour prévenir le vol et l'utilisation abusive.

Ne donnez pas **Codeine Contin** à d'autres qu'à la personne à qui il a été prescrit, puisque cela peut leur nuire sérieusement, même les faire mourir.

Conservez Codeine Contin sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants. L'ingestion accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne à : www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - **par la poste au :**
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web canadien de MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

*Ce dépliant a résumé les renseignements importants sur **Codeine Contin**. Si vous désirez de plus amples renseignements, parlez à votre médecin et/ou à votre pharmacien.*

Vous pouvez obtenir ce dépliant ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé à : <http://www.purdue.ca>

ou en communiquant avec le fabricant, Purdue Pharma, au : 1-800-387-4501.

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 4 septembre 2013

® Purdue Pharma, propriétaire de la marque déposée Codeine Contin.