

## **RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES**

**<sup>N</sup>ratio-CODEINE**  
**Comprimés de phosphate de codéine**  
**USP**

**Comprimés de 15 mg et de 30 mg**

**<sup>N</sup>ratio-CODEINE**  
**Sirop de phosphate de codéine**

**5 mg/mL**

**Analgésique opioïde / Antitussif**

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Date de révision :  
Le 31 octobre 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 195452

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE.....	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	25
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	26
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	26
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>28</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	28
RÉFÉRENCES .....	30
<b>RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS .....</b>	<b>31</b>

**<sup>N</sup>ratio-CODEINE**  
**Comprimés de phosphate de codéine USP**  
**Comprimés de 15 mg et de 30 mg**

**<sup>N</sup>ratio-CODEINE**  
**Sirop de phosphate de codéine**  
**5 mg/mL**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique / Teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés	Acide stéarique, cellulose microcristalline, lactose, silice, stéarate de magnésium. Exempt de sulfite, de sodium, de parabènes et de gluten.
Orale	Sirop	Alcool éthylique, benzoate de sodium, bisulfite de sodium, eau purifiée, sucrose.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**Adultes**

**<sup>N</sup>ratio-CODEINE** est indiqué pour le traitement symptomatique de douleurs légères à modérées de causes diverses, ainsi que pour la maîtrise des cas de toux non productive exténuante qui ne répondent pas aux antitussifs non opioïdes. **<sup>N</sup>ratio-CODEINE** n'est pas indiqué comme analgésique à prendre au besoin (prn).

**Personnes âgées (> 65 ans)**

Compte tenu de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections et de traitements médicamenteux concomitants chez les personnes âgées, on doit généralement établir la dose avec prudence et amorcer le traitement par l'administration d'une dose se situant au bas de l'échelle posologique (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie**).

### **Enfants (< 12 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de ratio-CODEINE n'a pas été étudiées dans cette population pédiatrique. Peu importe le milieu clinique, l'emploi de la codéine est contre-indiqué chez les patients de moins de 12 ans en raison du risque accru de problèmes d'innocuité (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Population et cas particuliers, Enfants**).

### **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité au principe actif (phosphate de codéine), aux autres analgésiques opioïdes ou à tout autre ingrédient de la préparation. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit;
- Occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. une occlusion intestinale, une sténose) ou tout autre trouble ou maladie qui affectent le transit intestinal (p. ex. un iléus de n'importe quel type);
- Abdomen aigu soupçonné (p. ex. une appendicite ou une pancréatite aiguës);
- Douleur légère pouvant être soulagée par d'autres analgésiques.
- Asthme bronchique aigu ou grave, obstruction chronique des voies respiratoires ou état de mal asthmatique;
- Dépression respiratoire aiguë, hausse des taux de dioxyde de carbone dans le sang et cœur pulmonaire;
- Alcoolisme aigu, delirium tremens et troubles convulsifs;
- Dépression du SNC grave, augmentation de la pression du liquide céphalorachidien ou hypertension intracrânienne et traumatisme crânien;
- Prise d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours d'un tel traitement);
- Allaitement, grossesse, travail et accouchement;
- Enfants < 12 ans
- Enfants ou adolescents (< 18 ans) ayant subi une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie en raison d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

##### **Restrictions d'emploi**

**En raison des risques d'accoutumance, d'abus et de mauvaise utilisation que comporte,**

même aux doses recommandées, l'usage des opioïdes, et compte tenu des risques plus importants de surdosage et de décès avec les préparations opioïdes à libération immédiate, ratio-CODEINE (phosphate de codéine) ne doit être utilisé que dans les cas où les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne sont pas en mesure de soulager adéquatement la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### **Accoutumance, abus et mauvaise utilisation**

ratio-CODEINE peut entraîner une accoutumance aux opioïdes et faire l'objet d'abus et de mauvaise utilisation, d'où le risque de surdosage et de décès que l'on doit évaluer chez chaque patient avant de le prescrire. De plus, l'apparition de tels comportements ou état doit être surveillée régulièrement chez tous les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). ratio-CODEINE doit être conservé dans un endroit sûr, à l'abri du vol ou d'une mauvaise utilisation.

#### **Dépression respiratoire potentiellement mortelle**

L'utilisation de ratio-CODEINE peut entraîner une dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou même mortelle. La survenue d'une telle dépression doit donc être surveillée de près, en particulier lorsque le traitement vient d'être amorcé ou que la dose de ratio-CODEINE vient d'être augmentée.

*Comprimés* : Les comprimés ratio-CODEINE doivent être avalés entiers, car le fait de les couper, de les briser, de les écraser, de les mâcher ou de les dissoudre pourrait entraîner de dangereux effets indésirables, dont la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### **Exposition accidentelle**

L'ingestion accidentelle de ratio-CODEINE, même s'il ne s'agit que d'une seule dose, peut donner lieu à un surdosage mortel de phosphate de codéine, en particulier chez les enfants (pour connaître les directives d'élimination appropriée de ce médicament, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination).

#### **Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes**

L'utilisation prolongée de ratio-CODEINE durant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage néonatal potentiellement mortel chez le nourrisson (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### **Interaction avec l'alcool**

Comme elle est susceptible d'entraîner de dangereux effets additifs causant des blessures graves ou le décès, l'ingestion concomitante d'alcool et de ratio-CODEINE doit être évitée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Risques découlant de l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs**

### du SNC

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), dont l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- L'utilisation concomitante de ratio-CODEINE et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC ne doit se faire que dans les cas où les autres options thérapeutiques sont inefficaces.
- Restreindre la posologie et la durée du traitement concomitant au minimum requis.

Chez tous les patients, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près.

### Généralités

On doit aviser les patients de ne pas donner les comprimés ou le sirop ratio-CODEINE (phosphate de codéine) à une autre personne que celle à qui ce médicament a été prescrit, car cette utilisation inappropriée pourrait avoir des conséquences médicales graves, y compris la mort. ratio-CODEINE doit être rangé dans un endroit sûr, afin d'en prévenir le vol ou la mauvaise utilisation.

ratio-CODEINE doit uniquement être prescrit par des personnes expérimentées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'administration d'antagonistes des opioïdes

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent **ratio-CODEINE**, car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne s'atténue pas après une augmentation de la dose de phosphate de codéine pourrait se produire, particulièrement aux doses élevées. Il peut alors être nécessaire de réduire la dose de phosphate de codéine ou de passer à un autre opioïde.

### Abus et mauvaise utilisation

Comme tous les opioïdes, **ratio-CODEINE** peut faire l'objet d'abus et de mauvaises utilisations susceptibles d'entraîner un surdosage ou la mort. **ratio-CODEINE** doit donc être prescrit et manipulé avec soin.

Il faut évaluer le risque clinique d'abus d'opioïdes ou de toxicomanie chez les patients avant de leur prescrire des opioïdes. Il faut aussi systématiquement surveiller les signes d'abus et de mauvaise utilisation chez les patients recevant des opioïdes.

Il faut se montrer particulièrement prudent lorsqu'on emploie des opioïdes, tel que **ratio-CODEINE**, chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de substances illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations suscitées par le risque

d'abus, de toxicomanie ou de détournement ne doivent pas faire obstacle à une prise en charge efficace de la douleur.

**ratio-CODEINE** n'est destiné qu'à l'administration par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers ; il ne faut ni les mâcher, ni les écraser. L'abus de préparations de codéine pour la voie orale peut entraîner des événements indésirables graves, y compris la mort.

### **Effets cardiovasculaires**

L'administration de phosphate de codéine peut entraîner une grave hypotension chez les patients dont la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines ou d'autres tranquillisants, les sédatifs-hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Il faut donc surveiller les signes d'hypotension de près chez les patients qui viennent de commencer un traitement par ratio-CODEINE et chez ceux dont la dose vient d'être modifiée.

L'utilisation de **ratio-CODEINE** doit être évitée chez les patients en état de choc circulatoire, car il pourrait causer une vasodilatation susceptible de réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

### **Pharmacodépendance/tolérance**

Comme dans le cas des autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent apparaître à la suite d'une administration répétée de **ratio-CODEINE**; son emploi s'accompagne également d'un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat de la neuroadaptation des récepteurs opioïdes en réponse à l'exposition chronique à un opioïde et, de ce fait, elles sont différentes et distinctes de l'abus et de l'accoutumance. Une tolérance ainsi qu'une dépendance physique peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée d'opioïdes; elles ne constituent pas en elles-mêmes un signe de toxicomanie ni d'abus.

La dose des patients recevant un traitement prolongé doit être réduite graduellement lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester en cas d'interruption brusque du traitement ou d'administration d'un antagoniste des opioïdes. Les symptômes suivants sont quelques-unes des manifestations associées à l'interruption brusque d'un traitement par des opioïdes : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, transpiration plus abondante que d'habitude, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose**).

### **Utilisation dans le cadre d'une toxicomanie attribuable à un médicament ou à l'alcool**

ratio-CODEINE est un opioïde dont l'utilisation dans le traitement des toxicomanies n'a pas été autorisé. Il est utilisé de façon appropriée chez les personnes ayant une dépendance à un

médicament ou à l'alcool (dépendance active ou en rémission), pour soulager la douleur nécessitant un analgésique opioïde.

### **Effets gastro-intestinaux**

Il est établi que le phosphate de codéine (et d'autres opioïdes morphinomimétiques) ralentit la motilité intestinale. Le phosphate de codéine peut compromettre le diagnostic ou masquer l'évolution clinique des patients atteints d'affections abdominales aiguës (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Syndrome de sevrage néonatal (SNN) associé aux opioïdes**

L'utilisation prolongée d'un opioïde durant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Or contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes peut menacer le pronostic vital du nouveau-né.

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes se manifeste une irritabilité, une hyperactivité et une perturbation de la structure du sommeil, des pleurs aigus, des tremblements, des vomissements, de la diarrhée et une absence de gain pondéral. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient selon l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, le moment où la mère a reçu la dernière dose, l'ampleur de celle-ci et la vitesse d'élimination du médicament chez le nouveau-né.

**ratio-CODEINE** est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Effets neurologiques**

**Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : ratio-CODEINE** doit être utilisé avec prudence et à des doses réduites lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des analgésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale ou d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter.

D'après les études observationnelles, le risque de mortalité liée au médicament est plus élevé en cas d'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines qu'en cas de prise d'opioïdes seuls. En raison de propriétés pharmacologiques semblables, on peut raisonnablement s'attendre à ce que l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC entraîne un risque similaire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si l'on décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un opioïde analgésique, les deux médicaments doivent être prescrits à la plus faible posologie faisant preuve d'efficacité, et pendant la plus courte période de traitement concomitant possible. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC à

prescrire doit être plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde, puis elle doit être ajustée en fonction de la réponse clinique. Si l'on amorce un traitement par un analgésique opioïde chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut prescrire une dose initiale d'opioïde plus faible que d'habitude, et l'ajuster ensuite en fonction de la réponse clinique. Dans tous les cas, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près.

Patients et soignants doivent tous deux être informés des risques de dépression respiratoire et de sédation en cas d'utilisation concomitante de **ratio-CODEINE** et de benzodiazépines, d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et drogues illicites). Avertir les patients de prendre garde de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce que la réponse de l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC médicament soit connue. L'utilisation d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et drogues illicites) peut entraîner une accoutumance aux opioïdes et faire l'objet d'abus et de mauvaise utilisation, d'où le risque de surdosage et de décès que l'on doit évaluer chez chaque patient avant de le prescrire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

**ratio-CODEINE** ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La douleur intense inhibe la dépression respiratoire et les effets subjectifs induits par les analgésiques opioïdes. Lorsque la douleur s'atténue soudainement, ces effets peuvent rapidement se manifester.

**Syndrome sérotoninergique** : ratio-CODEINE peut causer un état rare, mais susceptible de menacer la vie, suite à l'administration concomitante d'un médicament sérotoninergique (p. ex. antidépresseurs, antimigraineux). Il faut cesser le traitement par le médicament sérotoninergique et commencer un traitement symptomatique de soutien s'il survient de telles manifestations (c'est-à-dire un ensemble de symptômes, par exemple hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome accompagnée de fluctuations rapides possibles des signes vitaux, changements de l'état mental tels que confusion, irritabilité, agitation extrême progressant vers le délire et le coma). En raison du risque de syndrome sérotoninergique, ratio-CODEINE ne doit pas être administré en concomitance avec un IMAO ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane ou l'oxitriptan), et son association avec un autre médicament sérotoninergique (les triptans, certains antidépresseurs tricycliques, le lithium, le tramadol, le millepertuis) impose la prudence à cause du risque de syndrome sérotoninergique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

**Traumatisme crânien** : La présence d'une pression intracrânienne élevée découlant d'un traumatisme peut grandement accroître les effets de dépression respiratoire du phosphate de codéine et sa capacité d'élévation de la pression du liquide céphalorachidien. Le phosphate de codéine peut également provoquer de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique du traumatisme crânien. Le phosphate de

codéine doit être utilisé avec une extrême prudence chez les victimes d'un traumatisme crânien, et seulement s'il est jugé essentiel (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Considérations périopératoires**

ratio-CODEINE n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire pour la prise en charge de la douleur postopératoire).

Les patients qui doivent subir une cordotomie ou une autre intervention visant à soulager la douleur ne devraient pas prendre ratio-CODEINE dans les 24 heures qui précèdent l'intervention ni durant la période postopératoire immédiate.

Les médecins doivent personnaliser le traitement, en passant de la voie parentérale à la voie orale, s'il y a lieu. Par la suite, si le patient doit poursuivre le traitement par **ratio-CODEINE** après la période postopératoire, il faut utiliser une nouvelle posologie adaptée à ses nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients ayant acquis une tolérance aux opioïdes doit être considéré en fonction du tableau clinique.

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être prise en charge par un fournisseur de soins de santé ayant reçu une formation et possédant l'expérience nécessaire (p. ex. un anesthésiste).

Il a été démontré que le phosphate de codéine (et d'autres opioïdes morphinomimétiques) ralentit la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, particulièrement après une chirurgie intra-abdominale sous analgésie opioïde. Il faut surveiller les patients sous opioïdes après une intervention chirurgicale, afin de déceler toute diminution de la motilité intestinale. Il convient d'adopter les mesures de soutien standard.

ratio-CODEINE ne doit pas être utilisé au cours des premières heures de la période postopératoire (12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale), à moins que le patient puisse se déplacer et que sa fonction gastro-intestinale soit normale.

### **Perturbations psychomotrices**

ratio-CODEINE peut altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour exécuter des tâches potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Les patients doivent donc en être avertis. On doit également prévenir les patients des effets du phosphate de codéine s'il est administré avec d'autres déprimeurs du SNC, y compris d'autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs-hypnotiques et l'alcool.

### **Troubles respiratoires**

**Dépression respiratoire** : Des cas de dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou mortelle ont été signalés par suite de l'utilisation d'opioïdes, même aux doses recommandées. Or si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par l'utilisation de ces agents peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive de ce dernier, l'administration de mesures de soutien et l'utilisation d'un antagoniste

des opioïdes. Le phosphate de codéine doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients dont la réserve respiratoire accuse une diminution substantielle ainsi que chez ceux qui présentent une dépression respiratoire, une hypoxie ou une hypercapnie préexistantes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Bien qu'une dépression respiratoire grave potentiellement mortelle ou mortelle puisse survenir en tout temps, c'est au moment où le traitement par ratio-CODEINE commence ou lors d'une augmentation de la dose que le risque est le plus élevé. Les signes de dépression respiratoire doivent donc être surveillés de près lors de l'amorce du traitement par ratio-CODEINE, ainsi qu'après toute augmentation de la dose.

La probabilité de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital est plus élevée chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis, car la pharmacocinétique et la clairance de la codéine peuvent être plus faibles chez ces personnes que chez les patients plus jeunes et en bonne santé.

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'établir et d'ajuster adéquatement la dose de ratio-CODEINE (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En effet, une surestimation de la dose de ratio-CODEINE, lors de la substitution de cet agent à un autre opioïde, peut entraîner un surdosage mortel dès la première dose. Chez ces patients, on doit si possible envisager l'utilisation d'un analgésique non opioïde (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Populations particulières, **Groupes à risque particulier** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Des cas de dépression respiratoire et de décès sont survenus chez des enfants qui avaient reçu de la codéine durant la période postopératoire faisant suite à une amygdalectomie et/ou à une adénoïdectomie et qui, de toute évidence, étaient des métaboliseurs ultrarapides de la codéine (c.-à-d. qui présentaient des copies multiples du gène codant le CYP2D6 ou des concentrations élevées de morphine). Les enfants qui souffrent d'apnées obstructives du sommeil et qui reçoivent de la codéine après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie peuvent être particulièrement sensibles aux effets dépresseurs de la morphine (issue du métabolisme rapide de la codéine) sur la respiration. Les produits contenant de la codéine sont contre-indiqués pour le soulagement de la douleur postopératoire chez tous les enfants ayant subi une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie en raison d'apnées obstructives du sommeil (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**Emploi chez les enfants atteints d'une affection pulmonaire chronique :** De même que chez ceux qui présentent une hypoxie, une hypercapnie ou une diminution importante de leur réserve respiratoire, la survenue d'une dépression respiratoire doit être surveillée de près — surtout lorsque le traitement par ratio-CODEINE vient de commencer ou que la dose est modifiée — chez ceux qui souffrent de dépression respiratoire préexistante ou encore de pneumopathie obstructive chronique ou de cœur pulmonaire significatifs, car même aux doses thérapeutiques habituelles, la codéine peut diminuer la pulsion respiratoire à un point tel qu'il en résulte une apnée chez tous ces patients. Il faut donc, si possible, envisager l'utilisation d'un analgésique non opioïde chez ces patients. L'emploi de ratio-CODEINE est contre-indiqué chez les patients

souffrant d'asthme bronchique aigu ou grave, d'obstruction chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Hypersensibilité/résistance**

Prurit, urticaire, autres éruptions cutanées, œdème, diaphorèse, papule ortiée et érythème sur la veine avec l'injection intraveineuse. En raison de leur structure très voisine de celle de la morphine, la codéine, la diamorphine, l'hydromorphone, l'oxycodone et l'oxymorphone ne doivent pas être administrées aux patients présentant une allergie générale à la morphine (p. ex. éruption généralisée, essoufflement).

### **Effets endocriniens**

**Insuffisance surrénalienne:** Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'emploi d'opioïdes, le plus souvent après une période d'au moins un mois d'utilisation. L'insuffisance surrénalienne est caractérisée par des signes et symptômes non spécifiques, notamment les suivants : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse et hypotension. Si on soupçonne une insuffisance surrénalienne, il faut confirmer le diagnostic par test diagnostique le plus tôt possible. Une fois le diagnostic posé, il faut traiter l'insuffisance surrénalienne à l'aide de doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de récupérer et poursuivre le traitement par des corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de la fonction surrénalienne. On peut faire l'essai d'autres opioïdes, car dans certains cas l'insuffisance surrénalienne ne s'est pas manifestée. À ce jour, on ne possède pas d'information identifiant un opioïde qui serait particulièrement associé à l'insuffisance surrénalienne.

### **Populations et cas particuliers**

**Groupes à risque particulier :** On doit administrer le phosphate de codéine avec prudence aux patients ayant des antécédents de consommation abusive d'alcool ou de médicaments, et réduire la dose chez les personnes affaiblies et les patients qui présentent une insuffisance pulmonaire grave ou qui souffrent de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement urétral.

**Femmes enceintes :** Aucune étude n'a encore été menée chez l'humain. Étant donné que ratio-CODEINE traverse la barrière placentaire, il ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus.

L'utilisation prolongée d'un opioïde durant la grossesse peut entraîner des signes de sevrage chez le nouveau-né. Or contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal (SNN) associé aux opioïdes, EFFETS INDÉSIRABLES, Expérience acquise après la commercialisation**).

**Travail, accouchement et allaitement :** Comme les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et être excrétés dans le lait maternel, ratio-CODEINE ne devrait pas être utilisé chez les femmes enceintes à moins que de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus. Une dépression respiratoire peut survenir chez le nourrisson si des opioïdes sont administrés pendant le travail. La naloxone, un médicament qui combat les effets des opioïdes, doit être accessible rapidement.

**Enfants (< 12 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de ratio-CODEINE n'a pas été étudiées dans cette population pédiatrique. Peu importe le milieu clinique, l'emploi de la codéine est contre-indiqué chez les patients de moins de 12 ans en raison du risque accru de problèmes d'innocuité (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Enfants**).

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Compte tenu de la fréquence accrue de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections et de traitements médicamenteux concomitants chez les personnes âgées, on doit généralement établir la dose avec prudence, amorcer le traitement par l'administration d'une dose se situant au bas de l'éventail posologique, et augmenter la posologie lentement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie**).

#### **Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale**

On doit administrer la codéine avec prudence et réduire la dose initiale chez certains patients, comme les personnes affaiblies ou celles qui souffrent d'insuffisance hépatique ou rénale grave, d'hypothyroïdie, de la maladie d'Addison, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement urétral (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### **Fonction sexuelle / Reproduction**

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associées à une baisse du taux d'hormones sexuelles et à des symptômes comme une baisse de la libido, la dysfonction érectile ou l'infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Expérience acquise après la commercialisation**).

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

#### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables de ratio-CODEINE (phosphate de codéine) en comprimés ou en sirop sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de la classe de médicaments. Les plus grands risques associés aux opioïdes incluent la dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central et, à un moindre degré, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

Les effets indésirables les plus fréquents de ratio-CODEINE sont la sédation, les nausées et les vomissements, la constipation et la transpiration. Ces effets semblent être plus marqués chez les patients ambulatoires et les patients qui n'ont pas de douleurs intenses, personnes chez lesquelles il est conseillé d'administrer des doses plus faibles. Certains de ces effets secondaires peuvent être soulagés par l'adoption du décubitus dorsal.

**Sédation :** La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, en particulier chez ceux qui n'en ont jamais pris. La sédation peut aussi être en partie due à la récupération d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients deviennent tolérants aux effets sédatifs des opioïdes au bout de trois à cinq jours et peuvent se passer de traitement si la sédation n'est pas profonde; il suffira simplement de les rassurer. Par contre, si la sédation se prolonge au-delà de quelques jours, il faudra réduire la dose d'opioïde et rechercher une autre cause, par exemple la prise concomitante d'un déprimeur du SNC, un dysfonctionnement hépatique ou rénal, des métastases cérébrales, une hypercalcémie ou une insuffisance respiratoire. S'il faut réduire la dose et que la douleur n'est manifestement pas soulagée de manière satisfaisante, on pourra l'augmenter de nouveau après trois ou quatre jours. Étourdissements et manque de stabilité peuvent être causés par l'hypotension orthostatique, en particulier chez les personnes âgées et les patients affaiblis; on peut les soulager par l'adoption du décubitus dorsal.

**Nausées et vomissements :** Les nausées sont un effet secondaire courant au début d'un traitement par un analgésique opioïde; on croit qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, par la stimulation du système vestibulaire et par le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue après un certain temps lorsque le traitement est administré de façon continue. Quand on instaure un traitement par un opioïde en cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire un antiémétique de façon systématique. Chez les patients cancéreux, il faut exclure les autres causes possibles de nausées, dont les suivantes : constipation, occlusion intestinale, urémie, hypercalcémie, hépatomégalie, invasion tumorale du plexus cœliaque et utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées qui persistent malgré une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique provoquée par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes, y compris l'anorexie, la satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement chronique par des agents favorisant la motilité gastro-intestinale.

**Constipation :** Presque tous les patients qui prennent des analgésiques opioïdes de façon régulière deviennent constipés. Dans certains cas, en particulier chez les patients âgés ou confinés au lit, il peut y avoir formation d'un fécalome. Il est donc essentiel d'avertir les patients de cette possibilité et de prendre, dès le début d'un traitement prolongé, les mesures appropriées pour éviter cette complication. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et d'autres mesures appropriées seront utilisés au besoin. Étant donné qu'un fécalome peut se manifester par une encoprésie, on doit exclure la présence de constipation chez les patients sous opioïdes avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

Les effets indésirables suivants sont observés peu fréquemment avec les analgésiques opioïdes et comprennent ceux qui ont été signalés dans les essais cliniques sur ratio-CODEINE, qu'ils soient liés ou non au phosphate de codéine :

**Effets cardiovasculaires :** tachycardie supraventriculaire, bradycardie, palpitations, évanouissement, syncope, hypotension orthostatique et hypertension, phlébite à la suite de l'injection i.v.

**Effets gastro-intestinaux :** bouche sèche, nausées, vomissements, constipation, spasme des voies biliaires, laryngospasme, anorexie, diarrhée, crampes, dyspepsie, perturbations du goût.

**Effets généraux et effets sur le SNC :** somnolence, sédation, euphorie, dysphorie, faiblesse, céphalées, agitation, crise épileptique, mouvements incoordonnés des muscles, variations de l'humeur, rêves, hallucinations et désorientation, troubles visuels, insomnie, myosis, psychose toxique.

**Effets génito-urinaires :** rétention urinaire ou retard mictionnel, effet antidiurétique, diminution de la libido et/ou impuissance partielle.

### **Effets sur la fonction respiratoire**

L'emploi de la codéine, y compris ratio-CODEINE, n'est pas recommandé chez les patients dont la fonction respiratoire risque d'être altérée en raison notamment d'un trouble neuromusculaire, d'une maladie cardiaque ou respiratoire grave, d'une infection pulmonaire, ou de traumatismes multiples ou d'une intervention chirurgicale majeure subis récemment.

Avant de prescrire un médicament qui supprime ou modifie la toux, il est important de s'assurer que la cause sous-jacente a été identifiée, que la modification de la toux n'augmente pas le risque de complications physiologiques ou cliniques, et que la maladie primaire est traitée de façon appropriée.

La codéine doit être employée avec une extrême prudence chez les patients qui ont des crises d'asthme aiguës, qui souffrent de pneumopathie obstructive chronique ou de cœur pulmonaire, qui présentent une diminution importante de leur réserve respiratoire ou encore une dépression respiratoire, une hypoxie ou une hypercapnie préexistantes. L'administration de doses thérapeutiques habituelles peut diminuer la pulsion respiratoire tout en augmentant la résistance des voies aériennes à un point tel qu'il en résulte une apnée. Chez les patients souffrant d'asthme ou d'emphysème pulmonaire, la codéine peut, en raison de son effet asséchant sur la muqueuse respiratoire, augmenter les sécrétions bronchiques et supprimer le réflexe tussigène.

Étant donné que la suppression du réflexe tussigène peut entraîner une rétention des sécrétions postopératoires chez ces patients, la codéine doit être employée avec prudence chez les patients

affaiblis ou sous sédation, de même que chez les patients ayant subi une thoracotomie ou une laparotomie.

Les effets dépressifs de la codéine sur la fonction respiratoire et sa capacité à augmenter la pression du liquide céphalo-rachidien peuvent être grandement accentués par la présence d'un traumatisme crânien ou de lésions intracrâniennes, ou encore par une hypertension intracrânienne préexistante. Les opioïdes produisent des effets indésirables qui peuvent obscurcir l'évolution clinique d'un patient présentant un traumatisme crânien. La codéine doit donc être utilisée avec une extrême prudence chez de tels patients, et seulement si on considère que son administration est indispensable.

La codéine doit être employée avec prudence chez les patients qui ont des convulsions, car les opioïdes peuvent soit en induire, soit les exacerber.

Compte tenu de ses effets anticholinergiques, la codéine doit être administrée avec prudence chez les patients qui souffrent d'arythmies cardiaques.

La codéine doit être administrée avec prudence et la dose initiale doit être réduite chez certains patients, notamment les patients affaiblis et ceux qui souffrent d'insuffisance hépatique ou rénale grave, d'hypothyroïdie, de maladie d'Addison, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement de l'urètre.

### **Hypersensibilité**

Prurit, urticaire, autres éruptions cutanées, œdème, diaphorèse, papule ortiée et érythème sur la veine avec l'injection i.v. En raison de leur structure très voisine de celle de la morphine, la codéine, la diamorphine, l'hydromorphone, l'oxycodone et l'oxymorphone ne doivent pas être administrées aux patients présentant une allergie générale à la morphine (p. ex. éruption généralisée, essoufflement).

### **Nausées et vomissements**

Surviennent fréquemment après l'administration de doses uniques de narcotiques ou constituent un effet indésirable précoce de l'administration régulière d'analgésiques opioïdes.

### **Syndrome de sevrage**

L'administration chronique d'opioïdes a souvent tendance à produire une dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. L'interruption brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste des opioïdes peuvent précipiter un syndrome de sevrage. Les symptômes de sevrage suivants peuvent être observés après l'interruption soudaine d'un traitement par un analgésique opioïde : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nervosité ou agitation, rhinorrhée, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, nausées, perturbation du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration et des

bâillements, faiblesse, tachycardie et fièvre inexpliquée. Toutefois, ces symptômes sont habituellement légers lorsque l'usage médical de l'analgésique opioïde est approprié et que le traitement est interrompu de façon graduelle.

### **Autres effets**

Résultats anormaux des épreuves fonctionnelles hépatiques (propoxyphène), bouffées vasomotrices / chaleur.

### **Expérience postcommercialisation**

**Déficit androgénique :** L'utilisation prolongée des opioïdes peut exercer une influence sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique, ce qui mène à un déficit androgénique se manifestant par la baisse de la libido, la dysfonction érectile, l'aménorrhée ou l'infertilité. Le lien de cause à effet des opioïdes dans le syndrome clinique de l'hypogonadisme est encore inconnu car, dans les études menées à ce jour, les facteurs de stress médicaux, physiques et psychologiques ainsi que le mode de vie influençant le taux d'hormones gonadiques, n'ont pas été maîtrisés adéquatement. Les patients présentant les symptômes d'un déficit androgénique doivent être soumis à une évaluation des paramètres de laboratoire.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses graves**

#### **Agents de blocage neuromusculaire :**

*Les analgésiques opioïdes peuvent accroître les effets des agents de blocage neuromusculaire, entraînant une augmentation de la dépression respiratoire.*

### **Aperçu**

#### **Interaction avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC)**

#### **Interactions avec les benzodiazépines et autres dépresseurs du système nerveux central**

**(SNC) :** En raison de l'effet pharmacologique additif de ces agents, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, myorésolutifs, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. L'utilisation concomitante de ces médicaments ne doit être utilisée que dans les cas où les autres options thérapeutiques sont inefficaces. Restreindre la posologie et la durée du traitement concomitant au minimum requis. Dans tous les cas, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques, Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool) et Dysfonctionnement psychomoteur**). **ratio-CODEINE**

ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables dangereux.

La coadministration du phosphate de codéine et d'un agent sérotoninergique comme un inhibiteur du recaptage de la sérotonine ou de la noradrénaline peut augmenter le risque d'un syndrome sérotoninergique, un état pouvant menacer la vie du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Interactions médicamenteuses**

#### **Anticholinergiques**

L'administration concomitante d'agents ayant une activité antimuscarinique peut augmenter le risque de constipation et/ou de rétention urinaire graves.

#### **Cimétidine**

L'administration concomitante de cimétidine peut entraîner une augmentation de l'effet ou de la toxicité des analgésiques opioïdes.

#### **Médicaments agissant sur le SNC**

L'administration concomitante d'autres substances qui ont un effet sur le SNC, comme les sédatifs, les hypnotiques, les phénothiazines, les anesthésiques et l'alcool, peut augmenter les effets sédatifs et déprimeurs des analgésiques opioïdes. Si l'administration concomitante de tels médicaments est jugée nécessaire, il faut en réduire la dose en conséquence.

#### **Inhibiteurs de la MAO**

De graves effets indésirables ont été signalés chez des patients sous inhibiteurs de la MAO (IMAO) ayant reçu de la péthidine en concomitance. Les autres analgésiques opioïdes doivent être utilisés avec une extrême prudence, voire pas du tout, chez les patients qui prennent des IMAO (sélégiline comprise) ou qui en ont pris au cours des 14 derniers jours.

#### **Antagonistes des opioïdes**

On ne doit pas administrer de naltrexone ou d'analgésiques opioïdes mixtes (agonistes/antagonistes) (p. ex. pentazocine, nalbuphine, butorphanol) aux patients qui ont reçu ou qui reçoivent un traitement par un agoniste opioïde pur. Chez ces patients en effet, l'administration d'un opioïde mixte agoniste/antagoniste peut réduire l'effet analgésique ou précipiter un syndrome de sevrage.

#### **Autres opioïdes**

L'emploi simultané de plus d'un agoniste opioïde est généralement inapproprié, car des effets déprimeurs additifs sur le SNC et la respiration, de même que des effets hypotenseurs additifs, peuvent survenir en cas d'administration concomitante de deux agonistes ou plus. Une potentialisation des effets d'un analgésique opioïde à durée d'action prolongée reçu précédemment peut aussi survenir.

### **Antidépresseurs tricycliques**

Les antidépresseurs tricycliques peuvent accentuer la dépression respiratoire induite par les analgésiques opioïdes.

### **Warfarine**

Les agonistes opioïdes peuvent accentuer les effets anticoagulants des anticoagulants coumariniques.

### **Interactions du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Les analgésiques opioïdes peuvent perturber certains tests diagnostiques en augmentant l'amylasémie et la lipasémie, et en produisant une hausse de la pression du LCR. Comme ces agents retardent la vidange gastrique, les résultats des épreuves servant à la mesurer ne sont pas valides.

### **Interactions médicament-mode de vie**

L'emploi en concomitance avec l'alcool doit être évité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**ratio-CODEINE ne doit être utilisé que dans les cas où les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces ou ne sont pas tolérées.**

**Les comprimés ratio-CODEINE doivent être avalés entiers, car le fait de les couper, de les briser, de les écraser, de les mâcher ou de les dissoudre pourrait entraîner de dangereux effets indésirables, dont la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

### **Considérations posologiques**

**ratio-CODEINE** (phosphate de codéine en comprimés ou sous une autre forme pharmaceutique) doit être utilisé avec prudence dans les 12 heures précédant une opération et dans les 12 à 24 premières heures qui y font suite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires**).

**ratio-CODEINE** n'est pas indiqué pour l'administration rectale.

**ratio-CODEINE** doit être pris avec un verre d'eau, avec ou sans aliments.

Au début du traitement, on doit adopter une approche conservatrice chez les personnes affaiblies et les patients qui présentent une insuffisance pulmonaire grave ou qui souffrent de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement urétral.

La dose de départ recommandée chez ces patients adultes doit être 1/3 à 1/2 de la dose initiale habituelle, suivie d'une augmentation méticuleuse de la dose, suffisante pour maîtriser la douleur selon le plan clinique.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

La codéine, y compris ratio-CODEINE, doit être utilisée à la dose efficace la plus faible et durant la plus courte période possible. Elle doit être administrée au besoin, toutes les 4 à 6 heures, et non à intervalles réguliers.

### **Comprimés de 15 mg et de 30 mg**

Analgésie : Voie orale : Adultes et enfants de 12 ans ou plus : 15 à 60 mg aux 4 à 6 heures au besoin.

Antitussif : Adultes et enfants de 12 ans ou plus : 15 à 30 mg aux 6 à 8 heures au besoin, sans dépasser 120 mg par jour.

Enfants de moins de 12 ans : L'innocuité et l'efficacité de la codéine n'ayant pas été établies chez les enfants, cet agent est contre-indiqué en raison du risque accru de problèmes d'innocuité (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale : Réduire la dose de 25 % chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 10 et 50 mL/min, et ne l'augmenter que graduellement. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, réduire la dose de 50 % et ne l'augmenter que graduellement.

### **Sirop à 5 mg/mL**

Analgésie : Adultes et enfants de 12 ans ou plus : 3 à 12 mL aux 4 à 6 heures au besoin.

Antitussif :

Adultes et enfants de 12 ans ou plus : 5 mL (1 cuiller à thé) aux 6 à 8 heures au besoin.

Enfants de moins de 12 ans : L'innocuité et l'efficacité de la codéine n'ayant pas été établies chez ce groupe d'âge, cet agent est contre-indiqué en raison du risque accru de problèmes d'innocuité (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

La dose initiale habituelle est de 15 à 30 mg par voie orale toutes les 4 à 6 heures, au besoin.

**Patients recevant actuellement des opioïdes :**

Pour les patients qui reçoivent actuellement d'autres opioïdes, veuillez-vous référer au tableau ci-dessous pour déterminer l'équivalence approximative d'analgésiques de diverses préparations analgésiques opioïdes.

## ANALGÉSIIQUES OPIOÏDES : ÉQUIVALENCES ANALGÉSIIQUES APPROXIMATIVES<sup>1</sup>

Médicament	Dose équivalente (mg) <sup>2</sup> (par comparaison avec 10 mg de morphine IM)		Durée d'action (heures)
	Voie parentérale	Voie orale	
<b>Agonistes opioïdes puissants</b>			
Morphine	10	60 <sup>3</sup>	3-4
Oxycodone	15	30 <sup>4</sup>	2-4
Hydromorphone	1.5	7,5	2-4
Aniléridine	25	75	2-3
Lévorphanol	2	4	4-8
Mépidine <sup>6</sup>	75	300	1-3
Oxymorphone	1.5	5 (voie rectale)	3-4
Méthadone <sup>5</sup>	-	-	-
Héroïne	5-8	10-15	3-4
<b>Agonistes opioïdes faibles</b>			
Codéine	120	200	3-4
Propoxyphène	50	100	2-4
<b>Agonistes/Antagonistes mixtes<sup>7</sup></b>			
Pentazocine <sup>6</sup>	60	180	3-4
Nalbuphine	10	-	3-6
Butorphanol	2	-	3-4

### Notes

#### <sup>1</sup> 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. Douleurs cancéreuses : Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère des Approvisionnements et Services Canada, 1987. N° 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. Dans : Aronoff GM, éditeur. Evaluation and treatment of chronic pain. 2<sup>e</sup> éd. Baltimore (MD) : Williams and Wilkins; 1992. p. 359-68.

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

<sup>2</sup> 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 les douleurs chroniques. Comme les facteurs de conversion analgésique sont approximatifs et que la réponse du patient peut varier, on doit personnaliser la posologie selon le soulagement et les effets secondaires ressentis. En raison d'une tolérance croisée incomplète, il peut être indiqué de réduire la dose équianalgésique de 25 à 50 % chez certains patients lorsqu'on passe d'un opioïde à un autre, particulièrement aux doses élevées<sup>†</sup>. Une augmentation graduelle de la dose peut être requise pour atteindre une dose d'entretien appropriée.

<sup>†</sup> Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *New Engl J Med*, 1996;335:1124-1132.

- <sup>3</sup> **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 clinique indique que ce rapport est 2-3:1 (c'est-à-dire que 20 à 30 mg de morphine orale ou rectale sont équivalents à 10 mg de morphine parentérale).**
- <sup>4</sup> Basé sur l'administration orale d'un produit ne contenant que de l'oxycodone pour le traitement de la douleur aiguë.
- <sup>5</sup> Dose équianalgésique extrêmement variable. On calculera de façon individuelle la dose requise par le patient en commençant avec l'équivalent de 1/10<sup>e</sup> de la dose de morphine.
- <sup>6</sup> Non recommandée pour le soulagement de la douleur chronique.
- <sup>7</sup> Les agonistes-antagonistes mixtes peuvent précipiter le sevrage chez les patients recevant des agonistes des opioïdes purs.

### **Gériatrie**

Des cas de dépression respiratoire ont été observés après l'administration de fortes doses initiales d'opioïdes chez des personnes âgées non tolérantes aux opioïdes, ainsi que lorsque ces agents ont été administrés en concomitance avec d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire. Le traitement par ratio-CODEINE doit être amorcé à doses faibles, que l'on augmentera lentement, jusqu'à obtention de l'effet (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Emploi avec des agents non opioïdes**

L'administration d'un analgésique non opioïde, le cas échéant, peut être poursuivie, mais si on l'interrompt, il faudra alors envisager d'augmenter la dose de l'opioïde, afin de compenser l'effet de l'analgésique précédent. **ratio-CODEINE** peut être utilisé sans danger avec d'autres analgésiques non opioïdes administrés aux doses habituelles.

### **Ajustement posologique**

L'ajustement posologique est la clé du succès dans le traitement par un analgésique opioïde. **Pour obtenir une posologie optimale adaptée à la douleur ressentie par le patient, il faut viser une administration de la plus faible dose permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique, qui est de maîtriser la douleur de manière satisfaisante en maintenant les effets secondaires à un niveau acceptable.**

La posologie doit être modifiée en fonction de la réponse clinique du patient.

### **Ajustement ou réduction de la dose**

L'administration chronique d'opioïdes, y compris **ratio-CODEINE**, a tendance à produire une dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. L'interruption brusque du traitement peut précipiter un syndrome de sevrage, dont les symptômes suivants sont quelques-unes des manifestations : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, rhinorrhée, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, perturbations du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

Si le médicament n'est plus nécessaire au soulagement de la douleur, l'interruption du traitement doit se faire de manière graduelle chez les patients qui prennent des opioïdes depuis longtemps. Les symptômes susmentionnés sont habituellement légers lorsque l'usage médical des opioïdes est approprié et que le traitement est interrompu de façon graduelle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Élimination**

ratio-CODEINE doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. ratio-CODEINE ne doit pas être pris devant les enfants, car ces derniers pourraient faire de même.

**ratio-CODEINE ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères.** On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour l'élimination des médicaments. Afin de prévenir l'exposition accidentelle d'un tiers au médicament (incluant les enfants et les animaux domestiques), on doit se défaire adéquatement des comprimés ratio-CODEINE inutilisés ou périmés dès qu'ils ne sont plus nécessaires. Un contenant scellé dont il est difficile pour les enfants de venir à bout de la fermeture, comme un récipient de biosécurité ou une boîte à médicaments munie d'une serrure, peut être obtenu en pharmacie si un entreposage temporaire est nécessaire en attendant que le médicament puisse être éliminé.

### **Dose oubliée**

Si le patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue, sans la modifier.

### **SURDOSAGE**

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.
--

**Symptômes :** Euphorie, dysphorie, troubles visuels, hypotension et coma ou décès dû à la dépression respiratoire.

**Traitement :** Administrer un traitement de soutien symptomatique. Assurer la ventilation et administrer de l'oxygène au besoin. On recommande d'administrer de la naloxone, qui est un antagoniste des opioïdes. Si le patient est conscient et que son réflexe pharyngé est toujours présent, provoquer le vomissement à l'aide de sirop d'ipéca, afin de purger l'estomac. S'il est extrêmement somnolent ou a perdu connaissance, ou s'il a des convulsions ou que son réflexe pharyngé a disparu, effectuer un lavage gastrique et lui administrer ensuite du charbon activé (50 à 100 g chez les adultes) et un cathartique.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

La codéine exerce ses effets sur les récepteurs des opioïdes, dans le SNC et les muscles lisses principalement. Ses effets comprennent : l'analgésie, la dépression respiratoire, la suppression du réflexe de la toux, la diminution de la motilité gastro-intestinale, des modifications du SNC et des nausées et vomissements, en raison de la stimulation de la zone chimioréceptrice de déclenchement.

### Pharmacocinétique

La codéine est bien absorbée par voies orale et parentérale. L'effet analgésique commence quelque 10 à 30 minutes après l'administration parentérale, mais peut prendre jusqu'à 45 minutes avant de se manifester dans le cas de la voie orale. L'effet maximal est atteint en 30 à 60 minutes après l'administration d'une dose i.m. ou s.-c., ou en 1 à 2 heures après l'administration d'une dose orale. L'analgésie dure de 4 à 6 heures. Les effets antitussifs de la codéine culminent au bout de 1 à 2 heures et peuvent durer jusqu'à 4 heures. La demi-vie plasmatique de la codéine est d'environ 3 à 4 heures, mais elle peut s'étirer jusqu'à 19 heures chez les patients anéphriques. La codéine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 7 % et son volume de distribution est de 2,5 à 3,5 L/kg. Elle est métabolisée principalement dans le foie et ses métabolites, dont certains sont actifs, sont éliminés dans l'urine. Seule une petite fraction (0,01 %) est excrétée telle quelle.

Consulter l'ANNEXE 1 (**Analgésiques opioïdes : équivalences analgésiques approximatives**) pour connaître la réponse analgésique équivalant à la réponse obtenue avec l'administration de 10 mg de morphine.

**Système nerveux central :** Le phosphate de codéine produit une dépression respiratoire par action directe sur les centres respiratoires du tronc cérébral, action qui comprend une baisse de réaction du centre respiratoire à l'augmentation du CO<sub>2</sub> et à la stimulation électrique.

Le phosphate de codéine déprime le réflexe tussigène par effet direct sur le centre de la toux dans la médulla. Les effets antitussifs peuvent survenir à des doses inférieures à celles habituellement nécessaires pour obtenir une analgésie.

Le phosphate de codéine entraîne le myosis, même dans l'obscurité totale. Le myosis extrême est un signe de surdosage narcotique, mais n'est pas pathognomonique (par exemple, les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des effets semblables). La mydriase marquée, plutôt que le myosis, peut accompagner l'hypoxie en cas de surdosage de phosphate de codéine.

**Tube digestif et autres muscles lisses :** La morphine cause une réduction de la motilité associée à une augmentation du tonus musculaire lisse dans l'antre de l'estomac et le duodénum. La

digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon diminuent, alors que le tonus augmente au point de provoquer un spasme menant à la constipation. D'autres effets peuvent être induits par les opioïdes, notamment une réduction des sécrétions gastrique, biliaire et pancréatique, un spasme du sphincter d'Oddi et une hausse transitoire de l'amylase sérique.

**Système cardiovasculaire :** Le phosphate de codéine peut entraîner une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique associée. Les manifestations de la libération d'histamine et/ou de la vasodilatation périphérique peuvent comprendre le prurit, les bouffées de chaleur, les yeux rouges, l'hyperhidrose et/ou l'hypotension orthostatique.

**Système endocrinien :** Les opioïdes peuvent avoir des effets sur les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien et 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. Ces changements hormonaux peuvent se manifester par des signes cliniques et des symptômes.

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie :** L'emploi de la codéine est contre-indiqué chez les patients de moins de 12 ans en raison du risque accru de problèmes d'innocuité (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Population et cas particuliers, Enfants**).

**Gériatrie :** Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets indésirables de la codéine, particulièrement la dépression respiratoire et la constipation. Il est conseillé de faire preuve de prudence en administrant une dose initiale plus faible et en surveillant de près ses effets. En outre, comme l'élimination et le métabolisme peuvent être plus lents chez ces patients, il peut être nécessaire de diminuer les doses ou de les espacer davantage.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver le médicament entre 15 °C et 30 °C.

### **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Comprimés ratio-CODEINE à 15 mg :**

Un comprimé blanc contient 15 mg de phosphate de codéine. Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, cellulose microcristalline, lactose, silice et stéarate de magnésium. Comprimés exempts de gluten, de parabènes et de sulfite de sodium.

### **Comprimés ratio-CODEINE à 30 mg :**

Un comprimé blanc contient 30 mg de phosphate de codéine. Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, cellulose microcristalline, lactose, silice et stéarate de magnésium. Comprimés exempts de gluten, de parabènes et de sulfite de sodium.

Flacons de 100 et de 500 comprimés.

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

### **Sirop ratio-CODEINE :**

1 mL de sirop contient 5 mg de phosphate de codéine. Ingrédients non médicinaux : alcool éthylique, benzoate de sodium, bisulfite de sodium, eau purifiée et sucrose. Flacons de 500 mL et de 2 L.

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

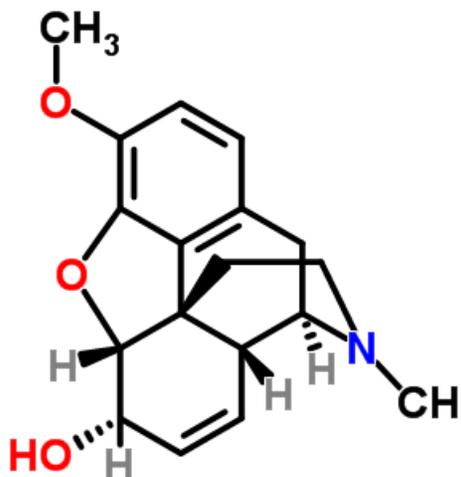
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination courante : **Phosphate de codéine**

Dénomination systématique : (5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )-7,8-Didéshydro-4,5-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-ol, Phosphate de (1:1)

Formule moléculaire : C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>7</sub>P  
C : 54,41 %, H : 6,09 %, N : 3,53 %, O : 28,18 %, P : 7,79 %

Formule développée :



Masse moléculaire : 397,37

État physique : Cristaux fins (aiguilles) semi-hydratés de couleur blanche. Poudre cristalline inodore, sensible à la lumière.

Solubilité : Entièrement soluble dans l'eau, très soluble dans l'eau chaude, légèrement soluble dans l'alcool, mais davantage dans l'alcool bouillant.

## ANNEXE 1

Médicament	Dose équivalente (mg) <sup>(2)</sup> (par comparaison avec 10 mg de morphine IM)		Durée d'action (heures)
<b>Agonistes opioïdes puissants</b>			
Morphine (dose unique)	10	60	3 – 4
(dose chronique)	10	20 – 30 <sup>(3)</sup>	3 – 4
Hydromorphone	1,5 – 1	6 – 7,5	2 – 4
Aniléridine	25	75	2 – 3
Lévorphanol	2	4	4 – 8
Mépididine <sup>(1)</sup>	75	300	1 – 3
Oxymorphone	1,5	5 (voie rectale)	3 – 4
Méthadone <sup>(2)</sup>	—	—	—
Héroïne	5 – 8	10 – 15	3 – 4
<b>Agonistes opioïdes faibles</b>			
Codéine	120	200	3 – 4
Oxycodone	5 – 10	10 – 15	2 – 4
Propoxyphène	50	100	2 – 4
<b>Agonistes/antagonistes mixtes<sup>(3)</sup></b>			
Pentazocine <sup>(1)</sup>	60	180	3 – 4
Nalbuphine	10	—	3 – 6
Butorphanol	2	—	3 – 4

<sup>1</sup> La plupart de ces données proviennent d'études à dose unique sur le traitement de la douleur aiguë et devraient être considérées comme une simple approximation pour le choix des doses à prescrire dans le traitement des douleurs chroniques.

<sup>2</sup> Pour la douleur aiguë, la dose orale ou rectale de morphine est six fois plus élevée que la dose injectable. Cependant, dans le cadre de l'administration chronique, l'expérience indique que ce rapport est de 2:1 – 3:1, probablement en raison de l'accumulation de métabolites actifs.

<sup>3</sup> Ces agents ne sont pas recommandés pour le traitement de la douleur chronique.

## **RÉFÉRENCES**

1. Cancer Pain: A monograph on the Management of Cancer Pain, Health and Welfare Canada 1984.
2. Foley, K.M. New Engl. J. Med. 313: 84-95, 1985. Aronoff, G.M. and Evans, W.O., In: Evaluation and Treatment of chronic Pain 2<sup>nd</sup> Ed., G.M. Aronoff (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, pp. 359-368, 1992.
3. Cheerny, N.I. and Portenoy, R.K., In: Textbook of Pain, 3<sup>rd</sup> Ed., P.D. Wall and R. Melzack (Eds.), Churchill Livingstone, London, pp. 1437-1467, 1994.

**VEUILLEZ LIRE CES RENSEIGNEMENTS POUR UTILISER VOTRE  
MÉDICAMENT EFFICACEMENT ET EN TOUTE SÉCURITÉ**

**RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS**

**<sup>N</sup>ratio-CODEINE**

**Phosphate de codéine en comprimés et en sirop**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **ratio-CODEINE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ratio-CODEINE**.

**Mises en garde et précautions importantes**

- **Même si vous prenez ratio-CODEINE de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peut entraîner un surdosage ou la mort.**
- **Lorsque vous prenez ratio-CODEINE, les comprimés doivent être avalés entiers. Vous ne devez pas fragmenter, écraser, mastiquer ni dissoudre les comprimés. Cela peut être dangereux, entraîner la mort ou vous nuire gravement.**
- **Vous pourriez souffrir de problèmes de respiration potentiellement mortels lorsque vous prenez ratio-CODEINE. Cet effet indésirable risque moins de se produire si vous prenez le médicament comme votre médecin le recommande.**
- **Vous ne devez jamais donner ratio-CODEINE à quiconque, en raison des risques de décès. Même une seule dose de ratio-CODEINE peut causer un surdosage fatal chez une personne à qui le médicament n'a pas été prescrit. Cela est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Si vous avez pris ratio-CODEINE au cours de votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après sa naissance. Ces symptômes se manifestent dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :**
  - **changement de la respiration (p. ex. respiration faible, difficile ou rapide)**
  - **anormalement difficile à réconforter**
  - **tremblements**
  - **selles plus importantes, éternuements, bâillements, vomissements ou fièvre,**

**consultez immédiatement un médecin.**

**La prise de ratio-CODEINE en concomitance avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma ou la mort.**

### **À quoi ratio-CODEINE sert-il?**

ratio-CODEINE est employé chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pour le soulagement de :

- la douleur légère ou modérée;
- la toux non productive qui ne répond pas aux autres antitussifs.

Il se peut que l'intensité de votre douleur augmente ou diminue de temps à autre. Il est donc possible que votre médecin modifie la quantité de codéine que vous prenez (posologie quotidienne).

### **Comment ratio-CODEINE agit-il?**

La codéine appartient à une classe de médicaments connue habituellement sous les noms d'opiacés, opioïdes ou narcotiques, et qui comprend également le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine et l'oxycodone.

ratio-CODEINE est un antidouleur appartenant à la classe des opioïdes. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

ratio-CODEINE est indiqué pour le traitement symptomatique de la douleur légère ou modérée de causes diverses ainsi que pour le soulagement de la toux non productive épuisante ne répondant pas aux antitussifs non opioïdes.

### **Quels sont les ingrédients contenus dans ratio-CODEINE?**

Ingrédient médicamenteux : Phosphate de codéine

Ingrédients non médicinaux :

**Comprimés** : acide stéarique, cellulose microcristalline, lactose, silice et stéarate de magnésium. Exempts de gluten, de parabènes et de sulfite de sodium.

**Sirop** : alcool éthylique, benzoate de sodium, bisulfite de sodium, eau purifiée et saccharose.

**ratio-CODEINE est offert sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

**Comprimés** : 15 mg et 30 mg

**Sirop** : 5 mg/mL

**N'utilisez pas ratio-CODEINE si :**

- il ne vous a pas été prescrit par votre médecin;
- votre douleur est légère;
- vous êtes allergique au phosphate de codéine ou à tout autre ingrédient contenu dans ratio-CODEINE;
- votre douleur peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle de tout autre analgésique, y compris ceux en vente libre;
- vous souffrez d'asthme grave, de dyspnée ou de tout autre problème respiratoire;
- vous souffrez de troubles cardiaques;
- vous souffrez de blocage intestinal ou de sténose de l'estomac ou des intestins;
- vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous avez un traumatisme crânien;
- vous êtes exposé aux crises épileptiques;
- vous êtes alcoolique;
- vous souffrez d'une affection dans laquelle l'intestin grêle ne fonctionne pas correctement (iléus paralytique) ou vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen, ou encore vous êtes exposé au risque de blocage intestinal;
- vous avez subi une chirurgie il y a moins de 24 heures;
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline) ou en avez pris un au cours des deux dernières semaines;
- vous devez subir une chirurgie prochainement;
- vous êtes enceinte, prévoyez une grossesse ou êtes en train d'accoucher;
- vous allaitez;
- vous êtes âgé(e) de moins de 12 ans;
- vous avez moins de 18 ans et devez (ou avez récemment dû) subir une ablation des amygdales ou des végétations adénoïdes en raison d'apnées fréquentes du sommeil.

**Avant de prendre ratio-CODEINE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

- vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments de prescription;
- vous souffrez d'une grave maladie du rein;
- vous souffrez d'une grave maladie du foie;
- vous faites de la basse pression;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression;
- vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- vous avez un trouble de la glande thyroïde, des glandes surrénales ou de la prostate;
- vous avez ou avez déjà eu des hallucinations ou d'autres troubles mentaux graves.
- vous êtes enceinte ou vous planifiez le devenir

- vous allaitez
- vous souffrez de migraines

### Autres mises en garde à connaître

**Conduite automobile et utilisation de machines :** Attendez de voir comment vous réagissez à ratio-CODEINE avant d'entreprendre des tâches qui nécessitent une vigilance particulière. En effet, ratio-CODEINE peut causer :

- de la somnolence
- des étourdissements ou
- une sensation de tête légère.

Habituellement, ces effets peuvent survenir lors de la première dose ou lors d'une augmentation de la dose.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

### Les substances suivantes peuvent interagir avec ratio-CODEINE :

- Alcool, incluant les médicaments en vente libre ou non qui en contiennent. **Ne consommez pas** d'alcool pendant le traitement par ratio-CODEINE, sans quoi vous risquez :
  - d'éprouver de la somnolence;
  - que votre respiration ralentisse ou s'affaiblisse grandement;
  - d'avoir des effets secondaires sérieux;
  - d'être victime d'un surdosage mortel.
- Autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour soulager la douleur)
- Anesthésiques généraux (médicaments utilisés durant une chirurgie)
- Benzodiazépines (somnifères ou calmants)
- Antidépresseurs (pour le traitement de la dépression ou des troubles de l'humeur). **Ne prenez pas** ratio-CODEINE si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou en avez pris au cours des 14 derniers jours.
- Médicaments employés pour le traitement de troubles mentaux ou émotifs graves (tels que la schizophrénie)
- Antihistaminiques (médicaments utilisés pour le traitement des allergies)
- Antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
- Médicaments utilisés pour soulager les spasmes musculaires et les douleurs dorsales
- Médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex. triptans)
- Warfarine (p. ex. Coumadin) et autres anticoagulants (utilisés pour la prévention ou le traitement des caillots sanguins)
- Antirétroviraux (utilisés pour le traitement des infections virales)
- Antifongiques (utilisés pour le traitement des infections fongiques)
- Antibiotiques (utilisés pour le traitement des infections bactériennes)

- Certains médicaments pour les troubles cardiaques (comme les bêtabloquants)
- Jus de pamplemousse

### **Comment prendre ratio-CODEINE**

**Les comprimés ratio-CODEINE doivent être avalés entiers. Il ne faut ni les mastiquer, ni les dissoudre, ni les écraser, car cela pourrait entraîner la libération d'une quantité trop grande de codéine, susceptible de vous causer un tort grave. Les comprimés de 30 mg portent une rainure pour en faciliter la division, si le médecin vous l'a prescrit. Les comprimés qui ont été divisés en deux doivent eux aussi être avalés entiers.**

**Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez ratio-CODEINE, car cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables dangereux.**

**Conservez ratio-CODEINE hors de la portée des enfants. Ne donnez pas vos comprimés ratio-CODEINE à quiconque, car une utilisation inappropriée peut avoir de graves conséquences médicales, notamment le décès.**

### **Dose initiale habituelle chez les adultes :**

Votre dose a été personnalisée spécialement pour vos besoins. Assurez-vous de la prendre en suivant les directives de votre médecin à la lettre. Ne modifiez pas votre dose sans consulter votre médecin.

Réévaluez régulièrement votre douleur avec votre médecin, afin de vérifier si vous avez toujours besoin de prendre ratio-CODEINE. Ne prenez ratio-CODEINE que pour traiter l'affection pour laquelle il vous a été prescrit.

Si votre douleur s'accroît ou que la prise de ratio-CODEINE entraîne des effets secondaires, faites-en part à votre médecin.

ratio-CODEINE n'est pas recommandé pour l'administration rectale.

### **Dose habituelle :** (Adultes et enfants de 12 ans ou plus) :

#### **Douleur :**

**Comprimés :** 15 à 60 mg aux 4 à 6 heures au besoin.

**Sirop :** 3 à 12 mL aux 4 à 6 heures au besoin.

#### **Toux :**

**Comprimés :** 15 à 30 mg aux 6 à 8 heures au besoin, sans dépasser 120 mg par jour.

**Sirop :** 5 mL (1 cuillerée à thé) aux 6 à 8 heures au besoin.

Votre médecin devrait vous prescrire la dose efficace la plus faible durant la plus courte période possible. Prenez ratio-CODEINE toutes les 4 à 6 heures au besoin.

### **Interruption du traitement**

Si vous prenez ratio-CODEINE depuis plusieurs jours, ne mettez pas fin au traitement brusquement. Demandez plutôt à votre médecin comment vous y prendre pour l'interrompre graduellement, afin d'éviter la survenue de symptômes désagréables tels que :

- douleurs corporelles
- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- nervosité ou agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes d'estomac
- tachycardie (fréquence cardiaque rapide)
- troubles du sommeil
- augmentation inhabituelle de la transpiration
- fièvre inexplicée
- faiblesse
- bâillements

### **Renouvellement de votre ordonnance**

Comme vous devez avoir une nouvelle ordonnance écrite par votre médecin chaque fois que vous renouvelez votre approvisionnement de ratio-CODEINE, il est important que vous preniez contact avec lui avant que vous ne soyez à court.

### **Surdosage**

Si vous pensez avoir pris trop de comprimés ratio-CODEINE, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Les signes de surdosage comprennent notamment :

- une respiration nettement plus lente ou plus faible que d'habitude
- des étourdissements
- de la confusion
- une somnolence extrême

### **Dose oubliée**

Si vous avez omis de prendre une dose de **ratio-CODEINE**, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous avez oublié plusieurs doses de suite, consultez votre médecin avant de reprendre le traitement.

### Quels sont les effets indésirables associés à ratio-CODEINE?

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de ratio-CODEINE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin.

Effets secondaires courants de ratio-CODEINE :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou manque d'appétit
- Bouche sèche
- Céphalées
- Troubles de la vue
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Sudation
- Constipation
- Baisse de la libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment prévenir la constipation lorsque vous commencerez à prendre ratio-CODEINE.

<b>Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre</b>			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>RARE</b> <b>Surdosage</b> : hallucinations, confusion, démarche anormale, respiration lente ou faible, envie extrême de dormir, sédation ou étourdissements, muscles flasques/faible tonus musculaire, peau froide et moite			✓
<b>Dépression respiratoire</b> : respiration lente, superficielle ou faible.			✓
<b>Réaction allergique</b> : éruptions cutanées, urticaire, œdème du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à			✓

<b>Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre</b>			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
respirer			
<b>Occlusion intestinale (fécalome) :</b> douleur abdominale, constipation grave, nausées			✓
<b>Syndrome de sevrage :</b> nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, douleurs corporelles, perte d'appétit, transpiration		✓	
<b>Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière :</b> palpitations cardiaques		✓	
<b>Tension artérielle faible :</b> étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	✓		
<b>Syndrome sérotoninergique :</b> agitation ou nervosité, perte de contrôle des muscles ou secousses musculaires, tremblements, diarrhée			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet indésirable pénible qui ne figure pas dans cette liste ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, consultez un professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- Téléphoner au numéro sans frais : 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

## **Conservation**

Rangez ce médicament à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

**Les comprimés et la portion de sirop qui n'ont pas été utilisés ou qui sont périmés doivent être conservés dans un endroit sûr, afin d'en prévenir le vol, la mauvaise utilisation ou une exposition accidentelle.**

**Conserver ratio-CODEINE hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.**

## **Élimination**

**Ne jetez jamais ratio-CODEINE avec les ordures ménagères, car les enfants et les animaux de compagnies pourraient y avoir accès.** Rappelez-le plutôt à la pharmacie, afin qu'il soit éliminé de manière sûre.

### **Pour plus amples renseignements au sujet de ratio-CODEINE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements à l'intention du patient, en visitant le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca>) ou en communiquant avec le fabricant, Teva Canada Limitée, de l'une des manières suivantes :
- Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
- Courriel : [PhV@tevacanada.com](mailto:PhV@tevacanada.com)
- Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 31 octobre 2016