

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS  
SUR LE MÉDICAMENT

**N<sup>T</sup>USSIONEX<sup>®</sup>**

Complexe résinique d'hydrocodone à libération prolongée et  
complexe résinique de phényltoxamine

5 mg / 5 mL hydrocodone  
10 mg / 5 mL phényltoxamine

Suspension orale

Antitussif / Antihistaminique

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

Date de révision :  
1<sup>er</sup> août 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 226621

Version s-a 5.0 datée du 1<sup>er</sup> août 2019

## 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 UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>20</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	20
RÉFÉRENCES .....	21
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>22</b>

## N<sup>o</sup>TUSSIONEX<sup>®</sup>

Complexe résinique d'hydrocodone à libération prolongée et  
complexe résinique de phényltoxamine

### 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	Suspension : 5 mg de bitartrate d'hydrocodone et 10 mg de citrate de phényltoxamine, par 5 mL	alcool à 95 %, jaune de quinoléine, jaune soleil F.C.F., glycérine, parahydroxybenzoate de méthyle, saveur de pêche, saveur d'ananas, propylène glycol, parahydroxybenzoate de propyle, solution de sorbitol à 70 %, résine ( <i>washed hydrogen cycle resin</i> ), eau, gomme de xanthane.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

##### Adultes

TUSSIONEX est indiqué pour le traitement de la toux épuisante et non productive associée à un rhume ou à une affection allergique des voies respiratoires supérieures qui ne répond pas aux antitussifs non narcotiques.

##### Personnes âgées (> 65 ans)

De façon générale, la détermination de la dose convenant aux patients âgés exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement au moyen de la plus faible dose de la gamme posologique et tenir compte de la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale et cardiaque et de la présence d'affections et de traitements concomitants (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

##### Enfants (< 18 ans)

L'utilisation de TUSSIONEX n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans en raison du risque de toxicité opioïde attribuable au métabolisme variable et imprévisible de l'hydrocodone en hydromorphone, et parce les avantages du traitement symptomatique de la toux associée aux allergies ou au rhume ne l'emportent pas sur les risques liés à l'emploi de l'hydrocodone chez les patients de ce groupe d'âge (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques, Appareil respiratoire, Populations particulières, Enfants** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## CONTRE-INDICATIONS

- Enfants de moins de 6 ans.
- Patients qui présentent une hypersensibilité aux substances actives du médicament, soit l'hydrocodone ou la phényltoxamine, à d'autres analgésiques opioïdes ou encore à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** des Renseignements thérapeutiques.
- Patients qui présentent une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. occlusion ou sténose intestinales) ou toute autre affection touchant le transit intestinal (p. ex. iléus de n'importe quel type).
- Patients chez qui on soupçonne la présence d'un abdomen aigu (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguës).
- Patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, d'obstruction chronique des voies aériennes ou d'état de mal asthmatique.
- Patients qui présentent une dépression respiratoire aiguë, des taux sanguins élevés de dioxyde de carbone et un cœur pulmonaire.
- Patients qui présentent un alcoolisme aigu, un delirium tremens et des troubles convulsifs.
- Patients qui présentent une grave dépression du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et un traumatisme crânien.
- Patients qui prennent un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours suivant un tel traitement).
- Patients atteints d'hypertension marquée.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Restrictions à l'emploi

En raison du risque de toxicomanie, d'emploi abusif et de mésusage des opioïdes, même aux doses recommandées, et du risque accru de surdosage et de décès associé aux préparations d'opioïdes à libération prolongée, il faut restreindre l'utilisation de TUSSIONEX (hydrocodone et phényltoxamine) aux seuls patients chez qui les options thérapeutiques non opioïdes sont inefficaces, non tolérées ou seraient autrement inadéquates pour la prise en charge appropriée de la toux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### Toxicomanie, emploi abusif et mésusage

L'emploi de TUSSIONEX comporte des risques de toxicomanie, d'emploi abusif et de mésusage des opioïdes qui peuvent entraîner un surdosage et la mort. Avant de prescrire TUSSIONEX, le risque auquel chaque patient est exposé doit être évalué, et tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler la présence de ces comportements ou états (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). TUSSIONEX doit être conservé de façon sécuritaire afin d'éviter le vol et le mésusage.

#### Dépression respiratoire pouvant menacer le pronostic vital : SURDOSAGE

Une dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou mortelle peut survenir lors de l'emploi de TUSSIONEX. Les fœtus et les nourrissons exposés à TUSSIONEX *in utero* ou par le lait maternel sont à risque de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital au moment de l'accouchement ou lors de l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance de la dépression respiratoire, en particulier durant la mise en route du traitement par TUSSIONEX ou après une augmentation de la dose. De plus, il faut informer les patients des risques liés à la prise d'opioïdes, y compris le risque de surdosage mortel.

#### Exposition accidentelle

L'exposition accidentelle à TUSSIONEX, en particulier chez l'enfant, peut entraîner un surdosage mortel d'hydrocodone (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mise au rebut, pour connaître les instructions sur la mise au rebut appropriée du médicament).

#### Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes

L'utilisation prolongée de TUSSIONEX par la mère durant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal des opioïdes qui peut menacer le pronostic vital (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

### Interaction avec l'alcool

La consommation d'alcool doit être évitée durant le traitement par TUSSIONEX, car leur emploi concomitant peut causer des effets additifs dangereux entraînant une atteinte grave ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### Risques liés à l'administration concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

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

- Ne prescrire l'utilisation concomitante de TUSSIONEX et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC qu'aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques adéquates.
- Prescrire les doses efficaces les plus faibles et les durées minimales de traitement.
- Suivre les patients de près afin de pouvoir déceler tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation.

### Généralités

Avant de prescrire un médicament pour maîtriser ou modifier la toux, il est important de s'assurer que sa cause sous-jacente est établie, que la modification de la toux n'augmente pas les risques de complications cliniques ou physiologiques et que l'affection primaire est traitée de façon appropriée.

L'ingestion accidentelle, en particulier chez l'enfant, peut entraîner un surdosage mortel de bitartrate d'hydrocodone (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mise au rebut, pour connaître les instructions sur la mise au rebut appropriée du médicament).

Il faut dire aux patients de ne pas donner TUSSIONEX à qui que ce soit d'autre que le patient à qui il a été prescrit, car un mauvais usage de TUSSIONEX peut avoir de graves conséquences sur le plan médical, y compris la mort. TUSSIONEX doit être conservé de façon sécuritaire afin d'éviter le vol et le mésusage.

Il faut recommander aux patients d'éviter de consommer de l'alcool durant le traitement par TUSSIONEX, car leur prise concomitante peut augmenter les risques d'effets indésirables graves, y compris la mort.

Administrer avec précaution chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux préparations sympathomimétiques, ainsi qu'aux patients atteints d'hyperthyroïdie, d'hypertension, de diabète sucré, de thyrotoxicose, de glaucome, de cardiopathie et de maladie vasculaire périphérique et chez les patients recevant de la méthyldopa ou des bêta-bloquants.

TUSSIONEX en suspension ne doit pas être dilué avec des liquides ou mélangé avec d'autres médicaments puisque ceci modifie la liaison avec la résine et change le taux d'absorption, augmentant possiblement la toxicité.

### **Emploi abusif et mésusage**

Comme c'est le cas de tous les opioïdes, **TUSSIONEX** peut faire l'objet d'un emploi abusif et de mésusage, pouvant entraîner un surdosage et la mort. Par conséquent, **TUSSIONEX** doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Avant que des opioïdes leur soient prescrits, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation des risques cliniques d'emploi abusif ou de toxicomanie auxquels ils sont exposés. Tous les patients qui reçoivent des opioïdes doivent être systématiquement évalués afin de déceler tout signe de mésusage et d'emploi abusif.

### **Emploi en présence d'alcoolisme ou de toxicomanie**

**TUSSIONEX** est un opioïde dont l'emploi n'est pas approuvé pour la prise en charge de la toxicomanie. Son emploi adéquat chez les personnes aux prises avec une dépendance à l'alcool, aux drogues ou aux médicaments, actuelle ou en rémission, vise la prise en charge de la toux nécessitant un traitement opioïde. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie peuvent être exposés à un risque accru de dépendance à **TUSSIONEX**; il faut faire preuve d'une grande prudence et demeurer à l'affût des signes de toxicomanie afin d'atténuer les risques.

### **Appareil cardiovasculaire**

L'administration d'hydrocodone peut entraîner une hypotension et des étourdissements.

### **Dépendance/tolérance**

Comme c'est le cas avec les autres opioïdes, l'administration répétée de **TUSSIONEX** peut entraîner une tolérance et une dépendance physique, de même qu'une dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance découlent de la neuroadaptation des récepteurs des opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde et constituent des entités distinctes de l'emploi abusif et de la toxicomanie. La tolérance ainsi que la dépendance physique peuvent apparaître à la suite de l'administration répétée d'opioïdes et ne sont pas en elles-mêmes des signes de toxicomanie ou d'emploi abusif.

L'administration continue de bitartrate d'hydrocodone sur une longue période peut entraîner une dépendance au médicament.

Les patients qui reçoivent un traitement prolongé pourraient présenter des symptômes de sevrage en cas d'arrêt soudain du traitement ou d'administration d'un antagoniste des opioïdes. Certains des symptômes pouvant être associés à l'arrêt soudain d'un opioïde comprennent : courbatures, 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, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse

et bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Modification ou réduction de la dose**).

### **Système endocrinien**

#### **Insuffisance surrénalienne**

Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés lors de l'emploi d'opioïdes, souvent après une utilisation durant plus de 1 mois. Le tableau clinique de l'insuffisance surrénalienne peut comprendre des symptômes et des signes non spécifiques, notamment les nausées, les vomissements, l'anorexie, la fatigue, la faiblesse, les étourdissements et la tension artérielle faible. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, confirmer aussitôt que possible le diagnostic par un dépistage. En cas d'insuffisance surrénalienne diagnostiquée, traiter au moyen de corticostéroïdes aux doses physiologiques de substitution. Procéder à un sevrage de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre le traitement corticostéroïde jusqu'au rétablissement de celle-ci. D'autres opioïdes pourraient être essayés, car des cas d'utilisation d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne ont déjà été rapportés. Les données disponibles ne précisent pas qu'un opioïde en particulier est plus susceptible qu'un autre d'être associé à une insuffisance surrénalienne.

#### **Effets gastro-intestinaux**

Il a été montré que l'hydrocodone et d'autres opioïdes semblables à la morphine diminuent la motilité intestinale.

Les patients souffrant de constipation chronique devraient prendre TUSSIONEX seulement après avoir bien pesé l'avantage thérapeutique possible par rapport aux risques encourus.

L'hydrocodone peut masquer les manifestations ou l'évolution clinique des troubles abdominaux aigus et nuire à leur diagnostic (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### **Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes**

L'utilisation prolongée des opioïdes par la mère durant la grossesse peut provoquer des signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage peut menacer la vie du nouveau-né.

Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes se manifeste par les symptômes suivants : irritabilité, hyperactivité et anomalies du rythme sommeil-veille, cris stridents, tremblements, vomissements, diarrhée et retard de gain pondéral. La survenue, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal des opioïdes varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée de son utilisation, du moment de la dernière utilisation par la mère et de la quantité administrée, de même que de la vitesse d'élimination du médicament par le nouveau-né.

Il n'est pas recommandé d'administrer **TUSSIONEX** aux femmes enceintes, à moins que le médecin juge que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques. Si **TUSSIONEX** a été utilisé durant la grossesse, il faut porter une attention particulière aux signes de syndrome de sevrage néonatal des opioïdes.



## **Effets neurologiques**

**Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) :** L'hydrocodone doit être employée avec prudence et à doses réduites lors de l'administration concomitante d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et d'autres tranquillisants, de sédatifs hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, un coma ou la mort peuvent survenir. Si on envisage d'associer **TUSSIONEX** à l'un ou l'autre de ces agents, il faut réduire considérablement la dose de l'un ou des deux agents et surveiller étroitement l'état du patient.

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité liée aux médicaments par rapport à l'utilisation d'opioïdes analgésiques seuls. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lors de l'utilisation concomitante de médicaments opioïdes contre la toux et de benzodiazépines, d'autres dépresseurs du SNC ou de l'alcool.

Il faut informer les patients et les aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque **TUSSIONEX** est employé avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut avertir les patients de ne pas conduire de véhicules ni de faire fonctionner de la machinerie lourde tant que les effets de l'emploi concomitant de benzodiazépine ou d'autres dépresseurs du SNC n'ont pas été déterminés. Il faut évaluer le risque de toxicomanie, y compris d'emploi abusif et de mésusage des opioïdes, chez les patients et les mettre en garde quant au risque de surdosage et de décès associé à l'emploi d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

**TUSSIONEX** ne doit pas être pris avec de l'alcool, car leur emploi concomitant peut augmenter les risques d'effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

**Traumatisme crânien :** En présence d'une pression intracrânienne élevée causée par un traumatisme, la dépression respiratoire provoquée par l'hydrocodone ainsi que sa capacité à augmenter la pression du liquide céphalorachidien peuvent être grandement amplifiées. De plus, l'hydrocodone peut causer de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui peuvent masquer l'évolution de l'état clinique des patients atteints d'un traumatisme crânien. Chez ces patients, l'hydrocodone doit être utilisée avec une extrême prudence et seulement si elle est jugée essentielle (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**Emploi chez les patients atteints de troubles convulsifs :** L'hydrocodone contenue dans **TUSSIONEX** peut aggraver les convulsions chez les patients atteints de troubles convulsifs et peut provoquer ou aggraver les convulsions dans certains contextes cliniques. On ne doit donc pas utiliser **TUSSIONEX** chez ces patients (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**Syndrome sérotoninergique : TUSSIONEX** pourrait causer des réactions rares, mais potentiellement mortelles, découlant de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (p. ex. antidépresseurs, antimigraineux). Le traitement par les médicaments sérotoninergiques doit être abandonné si de telles réactions (caractérisées par plusieurs symptômes évocateurs, notamment hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec risque de fluctuations rapides des signes vitaux, altérations de l'état mental telles que confusion, irritabilité, agitation extrême évoluant vers le délire et le coma) se produisent, et un traitement symptomatique de soutien doit être entrepris. **TUSSIONEX** ne doit pas être utilisé en concomitance avec un inhibiteur de la MOA ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane et l'oxitriptan) et doit être utilisé avec prudence en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Troubles psychomoteurs**

TUSSIONEX peut diminuer les facultés mentales et les capacités physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches exigeant de la vigilance, telles que conduire une automobile ou faire fonctionner une machine. Les patients doivent en être avisés, tout comme ils doivent être mis en garde contre les effets combinés de l'hydrocodone et d'autres déprimeurs du SNC, incluant les opioïdes, la phénothiazine, les sédatifs, les hypnotiques et l'alcool.

### **Appareil respiratoire**

Des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital, voire mortelle, ont été associés à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par l'utilisation des opioïdes pourrait 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 une observation attentive, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes opioïdes. TUSSIONEX doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant déjà de dépression respiratoire, d'hypoxie ou d'hypercapnie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Bien qu'une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir n'importe quand durant l'utilisation de TUSSIONEX, le risque est particulièrement important à l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler les signes de dépression respiratoire au moment d'instaurer le traitement par TUSSIONEX ainsi qu'après en avoir augmenté la dose.

L'emploi de l'hydrocodone, y compris TUSSIONEX, n'est pas recommandé chez les patients dont la fonction respiratoire pourrait être compromise, notamment les patients atteints de troubles neuromusculaires, de maladies cardiaques ou respiratoires graves ou d'infections pulmonaires, et ceux qui ont subi de nombreux traumatismes ou des interventions chirurgicales importantes.

Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital est plus susceptible de se produire chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis, car le comportement pharmacocinétique et la

clairance du médicament peuvent être modifiés chez ces patients comparativement aux patients jeunes et en bonne santé.

**L'hydrocodone, y compris TUSSIONEX, n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans. L'utilisation de l'hydrocodone est contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 ans.** Chez les jeunes enfants, le centre respiratoire est particulièrement sensible à l'action inhibitrice des médicaments contre la toux à base de narcotique. L'emploi du bitartrate d'hydrocodone chez les enfants de moins de 6 ans a été associé à une dépression respiratoire mortelle. Un enfant de 5 ans traité pour une toux est décédé après quelques heures d'exposition au bitartrate d'hydrocodone; l'enfant était un métaboliseur lent de l'isoenzyme CYP2D6 et il était simultanément exposé à la clarithromycine, un inhibiteur de la CYP3A4, et à l'acide valproïque, un inhibiteur de l'enzyme uridine-diphosphate (UDP)-glucuronyl transférase à large spectre, ce qui a entraîné une élévation des taux sanguins d'hydrocodone liée au décès. Un tel scénario de surdosage d'hydrocodone peut tout aussi bien survenir chez les métaboliseurs intermédiaires, rapides et ultrarapides de la CYP2D6, en particulier en présence d'autres interactions médicamenteuses et de vulnérabilités physiques chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans et chez les adultes. La prudence est de mise lors de l'administration de TUSSIONEX en raison des risques de dépression respiratoire. Si une dépression respiratoire survient, cesser le traitement par TUSSIONEX et administrer du chlorhydrate de naloxone, lorsqu'indiqué, pour inhiber l'effet et mettre en œuvre d'autres mesures de soutien si nécessaire.

**Emploi chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique :** Surveiller les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique importante ou d'un cœur pulmonaire, de même que les patients qui présentent une diminution considérable de la réserve respiratoire, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante pour déceler tout signe de dépression respiratoire, en particulier lors de l'amorce du traitement par TUSSIONEX et de l'augmentation de la dose, car chez ces patients même les doses thérapeutiques habituelles du médicament peuvent affaiblir le réflexe respiratoire au point de causer une apnée. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser des analgésiques non opioïdes, si possible. L'emploi de TUSSIONEX est contre-indiqué chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, d'une obstruction chronique des voies aériennes ou d'un état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

#### **Fonction sexuelle/reproduction**

L'emploi à long terme d'opioïdes peut être associé à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes tels que la baisse de la libido, la dysfonction érectile ou l'infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Surveillance après la mise en marché**).

#### **Populations particulières**

**Groupes présentant un risque particulier :** L'hydrocodone doit être administrée avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'alcoolisme et d'emploi abusif de drogues et de médicaments et à des doses réduites chez les patients affaiblis, les patients dont la fonction respiratoire est gravement altérée, ainsi que les patients atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou de sténose urétrale.

**Femmes enceintes** : Aucune étude n'a été menée chez l'être humain. **TUSSIONEX** traverse la barrière placentaire, et son administration n'est pas recommandée chez la femme enceinte, à moins que le médecin juge que les bienfaits potentiels surpassent les risques.

Les femmes enceintes qui prennent des opioïdes ne doivent pas interrompre soudainement leur traitement, car des complications, telles que la fausse-couche et la mortinaissance, pourraient survenir. La diminution de la dose doit être lente et effectuée sous supervision médicale pour éviter les effets indésirables graves chez le fœtus.

L'utilisation prolongée des opioïdes par la mère durant la grossesse peut provoquer des signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage peut menacer la vie du nouveau-né (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, EFFETS INDÉSIRABLES, Surveillance après la mise en marché**).

**Travail, accouchement et allaitement** : Comme les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et sont excrétés dans le lait maternel, l'emploi de **TUSSIONEX** n'est pas recommandé chez la femme qui allaite et durant le travail et l'accouchement à moins que le médecin juge que les bienfaits éventuels du traitement l'emportent sur les risques potentiels. Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital peut survenir chez le nourrisson si des opioïdes sont administrés chez la mère. La naloxone, un médicament qui inhibe les effets des opioïdes, doit être immédiatement disponible si **TUSSIONEX** est utilisé chez ces patientes. Les bébés allaités de mères utilisant des opioïdes peuvent devenir physiquement dépendants.

**Enfants (< 18 ans)** : L'emploi de **TUSSIONEX** n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans en raison du risque de toxicité opioïde attribuable au métabolisme variable et imprévisible de l'hydrocodone en hydromorphone, et parce que les avantages du traitement symptomatique de la toux associée aux allergies ou au rhume ne l'emportent pas sur les risques liés à l'emploi de l'hydrocodone chez les patients de ce groupe d'âge (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'utilisation de **TUSSIONEX** est contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 ans. Chez les jeunes enfants, le centre respiratoire est particulièrement sensible à l'action inhibitrice des médicaments contre la toux à base de narcotiques.

**Personnes âgées (> 65 ans)** : De façon générale, la détermination de la dose convenant aux patients âgés exige de la prudence. On doit habituellement amorcer le traitement au moyen de la plus faible dose de la gamme posologique, augmenter lentement la dose et tenir compte de la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale et cardiaque et de la présence d'affections et de traitements concomitants (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables peuvent comprendre la constipation légère, les nausées, le prurit facial et la somnolence, qui disparaissent généralement quand la posologie est ajustée ou que le traitement est interrompu.

### **Surveillance après la mise en marché**

Les médicaments contre la toux et le rhume peuvent également occasionner des convulsions, des hallucinations, des réactions allergiques, des troubles respiratoires, une accélération de la fréquence cardiaque, une bradycardie réflexe et une rétention urinaire.

**Carence en androgènes :** L'emploi chronique d'opioïdes peut avoir des effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique entraînant une carence en androgènes qui peut se manifester par une baisse de la libido, l'impotence, la dysfonction érectile, l'aménorrhée ou l'infertilité. Le rôle que jouent les opioïdes dans le syndrome clinique d'hypogonadisme demeure inconnu, car les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et touchant le mode de vie qui peuvent modifier les taux d'hormones gonadiques n'ont pas été évalués de façon adéquate lors des études menées jusqu'à maintenant. Les patients qui présentent des symptômes de carence en androgènes doivent subir des analyses de laboratoire.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Ne pas administrer TUSSIONEX en concomitance avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ni au cours des 2 semaines qui suivent l'arrêt du traitement par un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**Interaction avec les benzodiazépines et d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris l'alcool) :** En raison d'effets pharmacologiques additifs, l'emploi concomitant de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, myorelaxants, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêta-bloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès et doit donc être évité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central [y compris les benzodiazépines et l'alcool] et Troubles psychomoteurs**). TUSSIONEX ne doit pas être pris avec de l'alcool, car leur emploi concomitant peut augmenter les risques d'effets secondaires dangereux.

**Agents sérotoninergiques :** L'administration concomitante d'hydrocodone et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, affection susceptible de menacer le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques**).

### **Interactions médicament-style de vie**

La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Les patients doivent être mis en garde contre les risques que comportent la conduite d'une voiture ou le travail avec une machine dangereuse jusqu'à ce que leur réponse au médicament ait été déterminée.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### ***Hausse du risque proportionnelle à la dose***

Toutes les doses d'opioïdes comportent un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente en fonction de la dose. La dose quotidienne maximale recommandée de TUSSIONEX est de 10 mL de suspension (10 mg en équivalent de morphine). Avant de prescrire TUSSIONEX chez un patient, celui-ci doit faire l'objet d'une évaluation du risque auquel il est exposé, car la probabilité d'apparition d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde utilisé et de la durée du traitement, ainsi que du degré de tolérance du patient. De plus, la toux doit être systématiquement évaluée pour confirmer la dose la plus appropriée et le besoin de poursuivre l'administration de TUSSIONEX.

### **Considérations posologiques**

Ne pas mélanger TUSSIONEX avec des liquides ou avec d'autres médicaments. Bien agiter avant d'utiliser.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Adultes**

5 mL (1 cuillerée à thé) de suspension toutes les 8 à 12 heures. La dose maximale quotidienne est de 10 mL de suspension. Elle peut être ajustée selon les besoins du patient. Ne pas utiliser pendant plus de 7 jours.

#### **Enfants (< 18 ans)**

L'emploi de TUSSIONEX n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans en raison du risque de toxicité opioïde attribuable au métabolisme variable et imprévisible de l'hydrocodone en hydromorphone, et parce que les avantages du traitement symptomatique de la toux associée aux allergies ou au rhume ne l'emportent pas sur les risques liés à l'emploi de l'hydrocodone chez les patients de ce groupe d'âge. L'utilisation de TUSSIONEX est contre-indiquée chez les enfants de moins de 6 ans.

#### **Personnes âgées**

Chez la personne âgée, une dépression respiratoire est survenue à la suite de l'administration de doses initiales élevées d'opioïdes à des patients qui n'avaient pas de tolérance acquise aux opioïdes ou lorsque les opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres agents exerçant un effet dépressur sur la respiration. Le traitement par TUSSIONEX doit être amorcé à

une dose faible qui sera augmentée lentement jusqu'à l'atteinte de l'effet escompté (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Modification ou réduction de la dose**

L'administration chronique d'opioïdes, tels que **TUSSIONEX**, a tendance à entraîner une dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître à la suite de l'arrêt soudain du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

### **Dose oubliée**

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante selon l'horaire et la posologie habituelle prévus.

### **Mise au rebut**

**TUSSIONEX** doit être conservé dans un endroit sécuritaire, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. **TUSSIONEX** ne doit pas être utilisé devant des enfants, car ces derniers pourraient imiter les gestes observés.

**TUSSIONEX ne doit pas être jeté dans les ordures ménagères.** Il est recommandé d'éliminer le médicament par l'intermédiaire d'un programme de récupération des médicaments en pharmacie. La suspension **TUSSIONEX** inutilisée ou périmée doit être éliminée de façon appropriée dès qu'elle n'est plus nécessaire afin d'éviter que d'autres y soient exposés accidentellement, notamment les enfants et les animaux de compagnie. S'il est nécessaire de conserver temporairement le médicament avant sa mise au rebut, il est possible de se procurer en pharmacie un contenant scellé à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour objets contaminés ou un pilulier verrouillable.

## **SURDOSAGE**

En présence d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

**Symptômes :** Les symptômes sont semblables à ceux qu'entraîne un surdosage à la codéine. Il y a habituellement une narcose, parfois associée à des convulsions. Une tachycardie, une bradycardie, une constriction des pupilles, des nausées et des vomissements et une dépression respiratoire peuvent se produire. La préparation résinique empêche l'absorption immédiate de grandes quantités d'hydrocodone; toutefois, la durée d'absorption peut être prolongée.

**Traitement :** Si la respiration est gravement inhibée, administrer de la naloxone, un antagoniste narcotique. Adultes : 0,4 mg à 2,0 mg par voie intraveineuse (i.v.), intramusculaire (i.m.) ou sous-cutanée (s.-c.) et répéter toutes les 2 à 3 minutes, si nécessaire. Enfants : 0,01 mg/kg par voie i.v., i.m. ou s.-c. L'administration peut également être répétée toutes les 2 à 3 minutes, si

nécessaire. Puisque la durée d'action de cette préparation d'hydrocodone peut dépasser celle de la naloxone, le patient doit être surveillé, et des doses répétées de naloxone doivent être administrées au besoin. Si après 2 à 3 doses il n'y a pas d'amélioration significative, l'état du patient peut être causé par un autre facteur que le surdosage d'un narcotique.

Si la naloxone ne donne pas de bons résultats, procéder à une intubation et au soutien respiratoire et effectuer un lavage gastrique chez le patient inconscient.

Des convulsions, parfois observées chez les enfants, peuvent être maîtrisées par l'administration i.v. de benzodiazépines (p. ex. diazépam).

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 et 30 °C.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Composition :**

Chaque 5 mL de suspension de couleur jaune contient : un complexe résinique d'hydrocodone sous forme de bitartrate équivalent à 5 mg d'hydrocodone et un complexe résinique de phényltoloxamine sous forme de citrate équivalent à 10 mg de phényltoloxamine.

### **Ingrédients non médicinaux :**

Alcool à 95 %, jaune de quinoléine, jaune soleil F.C.F., glycérine, parahydroxybenzoate de méthyle, saveur de pêche, saveur d'ananas, propylène glycol, parahydroxybenzoate de propyle, solution de sorbitol à 70 %, résine (*washed hydrogen cycle resin*), eau, gomme de xanthane.

### **Conditionnement :**

La suspension est offerte dans des bouteilles de 500 mL.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

L'hydrocodone est un narcotique antitussif semi-synthétique et un analgésique aux actions multiples semblables de façon qualitative à celles de la codéine. En tant qu'antitussif, l'hydrocodone est environ 3 fois plus puissante que la codéine, à poids égal. Le mode d'action précis de l'hydrocodone et des autres opioïdes n'est pas connu; toutefois, on croit que l'hydrocodone inhibe la toux en interférant avec la modulation centrale des signaux afférents, diminuant par le fait même la sensibilité du centre de la toux aux stimuli qui y arrivent<sup>1</sup>. À des doses excessives, l'hydrocodone, tout comme les autres dérivés opiacés, inhibe la respiration. L'hydrocodone peut causer un myosis, de l'euphorie, ainsi qu'une dépendance physique et psychologique.



La phényltoloxamine agit comme inhibiteur compétitif de l'histamine<sup>2</sup>. Comme avec tous les autres antihistaminiques, il est probable que ses caractéristiques sédatives et tranquillisantes puissent contribuer à ses actions antitussives<sup>3</sup>. De plus, on a démontré que la phényltoloxamine, de la même manière que les autres antihistaminiques, peut augmenter les effets de l'hydrocodone<sup>4</sup>.

Les 2 constituants actifs ci-dessus forment un complexe avec une résine inerte échangeuse de cations. On a démontré que la résine elle-même n'engendre pas de toxicité additionnelle lorsqu'ajoutée au produit final, et le complexe résine-médicament produit une dose létale médiane (DL<sub>50</sub>) plus élevée pour les substances médicamenteuses chez les souris et les rats que si elles étaient administrées sous la forme de médicament libre ou de sel commun<sup>5</sup>. Le temps requis avant de causer la mort chez le rat suivant une certaine dose létale de médicament sous la forme de complexe résinique échangeur d'ions était plus long que si le médicament était administré sous la forme d'un sel soluble. La combinaison de ces 2 facteurs rend ces complexes résiniques moins toxiques et donc plus sécuritaires par voie orale que la forme de sel soluble du médicament.

Les avantages de l'action à libération prolongée provenant du complexe et de l'augmentation apparente des effets antitussifs narcotiques de la phényltoloxamine constituent la base de l'action de cette préparation.

Au cours d'une étude menée chez 44 patients atteints de tuberculose pulmonaire, on a démontré que l'hydrocodone était très efficace en tant qu'inhibiteur de la toux pour diminuer l'intensité et la fréquence de la toux. Toutefois, quand les sécrétions trachéobronchiques atteignent un niveau causant une irritation, les patients n'éprouvaient pas de difficulté à éliminer leurs expectorations<sup>6</sup>.

Cass et Frederick ont étudié l'efficacité à long terme de TUSSIONEX (3 à 29 mois) pour maîtriser la toux chronique causée par l'asthme, la bronchite, la tuberculose et l'emphysème<sup>7</sup>. La toux a été inhibée sans augmentation des expectorations. TUSSIONEX a conservé son efficacité tout au long de l'étude. L'administration de l'antitussif était limitée à 2 fois par jour. Le médicament n'a dû être interrompu qu'une fois à cause de somnolence. On n'a rapporté aucun cas de toxicomanie.

On a prouvé que TUSSIONEX procurait un excellent effet antitussif pouvant durer de 8 à 12 heures<sup>3,4,8</sup>. Townsend a réalisé une étude clinique auprès de 356 patients présentant une toux associée à la rougeole, à l'infection des voies respiratoires supérieures et à la bronchite ou encore une toux soi-disant d'origine allergique et une toux nocturne avec vomissements. Un groupe de patients a reçu une solution aqueuse d'hydrocodone à 5 mg/mL et de phényltoloxamine à 10 mg/5 mL. Le deuxième groupe a reçu un complexe résiné des mêmes médicaments à des concentrations posologiques équivalentes. Quatre-vingt-quatre pour cent des patients recevant la préparation résinée ont bénéficié d'une inhibition de la toux pendant 10 heures ou plus. Chez ceux recevant la solution aqueuse, la suppression de la toux était de 4 heures au maximum et n'a été obtenue que chez 36 % de ces patients<sup>3</sup>.

On a démontré que les antihistaminiques peuvent augmenter les effets antitussifs de l'hydrocodone. Au cours d'une étude de laboratoire réalisée chez des chiens de race commune, Chan et Hays ont comparé l'efficacité relative de l'inhibition de la toux de (a) la codéine (2,2 mg/kg), (b) l'hydrocodone (3,7 mg/kg), (c) l'hydrocodone à 0,37 mg/kg sous forme de complexe résinique et (d) l'hydrocodone (0,37 mg/kg) et la phényltoloxamine (2,2 mg/kg), toutes deux sous forme de complexe résinique<sup>4</sup>.

Les effets antitussifs des solutions de codéine et d'hydrocodone disparaissent après 5 et 6 heures, respectivement. Après 10 heures d'analyse, la préparation résinée d'hydrocodone avait aussi perdu son effet, mais le complexe résinique d'hydrocodone et de phényltoloxamine procurait encore un effet inhibiteur de la toux après 13 heures.

Au cours d'une étude clinique subséquente, ces investigateurs ont noté que même si TUSSIONEX inhibait efficacement la toux sèche et non productive pendant 8 à 12 heures, la toux productive moins fréquente persistait et continuait de jouer son rôle physiologique.

Au cours d'une autre étude à double insu, Cass a comparé l'efficacité clinique relative de quatre préparations antitussives.

Chaque dose des quatre préparations contenait les composés suivants :

	mg/dose
1. Hydrocodone (résines échangeuses d'ions)	1,66
Phényltoloxamine	5
Chlorphéniramine	3
Éphédrine	25
Carbonate de guaiacol	20
2. Hydrocodone	5
Méthylbromure d'homatropine	1,5
Maléate de pyriline	12,5
Chlorure d'ammonium	60
Chlorhydrate de phényléphrine	10
Citrate de sodium	85
3. Hydrocodone (résines échangeuses d'ions)	5
Phényltoloxamine (résines échangeuses d'ions)	10
4. Codéine (résines échangeuses d'ions)	10
Phényltoloxamine (résines à libération prolongée)	5
Chlorphéniramine (résine à libération prolongée)	3
Éphédrine (résine à libération prolongée)	25
Carbonate de guaiacol	20

Le complexe résinique hydrocodone/phényltoloxamine a donné de façon constante des résultats supérieurs à ceux des autres préparations, mesurés en pourcentage d'inhibition maximale de la toux<sup>9</sup>.

Au cours d'une étude à double insu et d'une autre à simple insu menées auprès de 127 patients souffrant de toux chronique, Cass et Frederick (1958) ont vérifié la durée de 12 heures du

soulagement de la toux que procure TUSSIONEX. La durée de la maîtrise de la toux était encore une fois de 2 à 3 fois plus longue qu'avec les mêmes ingrédients actifs sous forme de sel aqueux.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

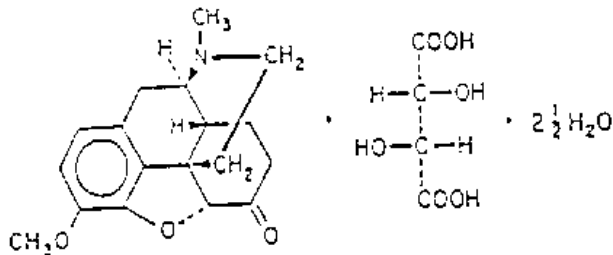
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

1. Nom propre : bitartrate d'hydrocodone

Nom chimique : 4, 5 $\alpha$  Époxy- 3 méthoxy- 17- méthylmorphinan -6- un tartrate.

Formule de structure :



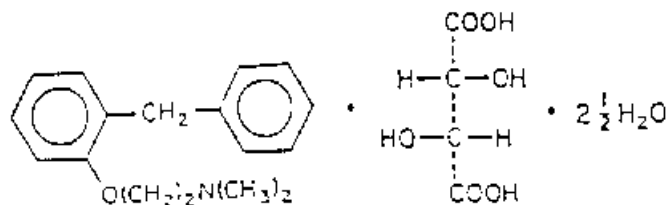
Masse moléculaire : 494,5

Description : Poudre cristalline blanche, hydrosoluble, dont le point de fusion est de 186 à 190 °C.

2. Nom propre : citrate de phényltoloxamine

Nom chimique : N,N - Diméthyl -2 (  $\alpha$  - phényl - 0 - tolyloxy) éthylamine.

Formule de structure :



Masse moléculaire : 492,47

Description : Poudre cristalline blanche, hydrosoluble. Le pH d'une solution d'eau à 1 % est de 3,2 à 4,2 et le point de fusion est de 138 à 140 °C.

## RÉFÉRENCES

1. Jaffe JH, Martin WR. Opiod analgesics and antagonists. *In* : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, éd. *Goodman and Gilman's Pharmacological basis of therapeutics*. Toronto : Collier Macmillan Canada 1985:491-531.
2. Hoekstra JB, Tisch DE, Rakieten N, Dickison HL. Pharmacological properties of a new antihistaminic agent, phenyltoloxamine (Bristamin). *Journal of the American Pharmaceutical Association* 1953; 42:587-593.
3. Townsend EH. Prolonged cough suppression. *New England Journal of Medicine* 1958; 258:63-67.
4. Chan YT, Hays EE. A resin complex for prolonged antitussive effects. *The American Journal of the Medical Sciences* 1957; 234:207-212.
5. Becker BA, Swift JG. Effective reduction of the acute toxicity of certain pharmacological agents by use of synthetic ion exchange resins. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1959; 1:42-54.
6. Hyman S, Rosenblum SH. Clinical evaluation of a new antitussive agent. *Illinois Medical Journal* 1953; 104:257-259.
7. Cass LJ, Frederik WS. The prolonged use of a sustained release antitussive. Rapport daté du 25/11/1959 en dossier aux University Health Services, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, É.-U.
8. Cass LJ, Frederik WS. The clinical evaluation of sustained released antitussives. *Annals of Internal Medicine* 1958; 49:151-160.
9. Cass LJ. The clinical evaluation of a new sustained-release antitussive of low narcotic content. *Current Therapeutic Research* 1961; 3:355-359.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET  
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**N<sup>o</sup>TUSSIONEX®**

**Complexe résinique d'hydrocodone à libération prolongée et  
complexe résinique de phényltoxamine**

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

**Mises en garde et précautions importantes**

- **Même si vous prenez TUSSIONEX de la manière prescrite, vous êtes exposé à un risque de dépendance aux opioïdes, d'emploi abusif et de mésusage pouvant entraîner un surdosage et la mort.**
- **Pendant le traitement par TUSSIONEX, vous pourriez présenter des problèmes respiratoires qui peuvent mettre votre vie en danger. Ces problèmes sont moins susceptibles de se produire si vous prenez le médicament en suivant les directives de votre médecin. Les bébés sont exposés à un risque de problèmes respiratoires pouvant mettre la vie en danger si leur mère prend des opioïdes durant la grossesse ou l'allaitement.**
- **Vous ne devez jamais donner TUSSIONEX à quiconque. Cette personne pourrait mourir si elle prenait ce médicament. Si TUSSIONEX ne vous a pas été prescrit, même la prise d'une seule dose pourrait causer une surdose mortelle. Cela est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Si vous avez pris TUSSIONEX alors que vous étiez enceinte, pendant une courte ou une longue période, à une dose faible ou élevée, votre bébé peut présenter des symptômes de sevrage pouvant mettre sa vie en danger après sa naissance. Ces symptômes peuvent survenir dans les jours qui suivent la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :**
  - **sa respiration est modifiée (comme une respiration faible, difficile ou rapide),**
  - **il est inhabituellement difficile à consoler,**
  - **il tremble,**
  - **il évacue plus de selles, il éternue, bâille, vomit ou fait de la fièvre plus souvent, demandez de l'aide médicale immédiatement.**

- **La prise de TUSSIONEX avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer une somnolence grave, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.**

### **Pourquoi TUSSIONEX est-il utilisé?**

TUSSIONEX est utilisé chez l'adulte pour soulager temporairement la toux, l'écoulement nasal et la congestion nasale associés aux allergies, ou au rhume.

TUSSIONEX ne doit pas être utilisé par les patients de moins de 18 ans.

### **Comment TUSSIONEX agit-il?**

TUSSIONEX contient deux ingrédients, le bitartrate d'hydrocodone et le citrate de phényltoloxamine.

L'hydrocodone appartient à la famille des antitussifs; il agit sur le cerveau pour calmer la toux. La phényltoloxamine appartient à la famille des antihistaminiques; elle permet de soulager les symptômes d'allergies.

### **Quels sont les ingrédients de TUSSIONEX?**

Ingrédients médicinaux : bitartrate d'hydrocodone et citrate de phényltoloxamine

Ingrédients non médicinaux : alcool à 95 %, jaune de quinoléine, jaune soleil F.C.F., glycérine, parahydroxybenzoate de méthyle, saveur de pêche, saveur d'ananas, propylène glycol, parahydroxybenzoate de propyle, solution de sorbitol à 70 %, résine (*washed hydrogen cycle resin*), eau, gomme de xanthane.

### **TUSSIONEX est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Suspension : 5 mg de bitartrate d'hydrocodone et 10 mg de citrate de phényltoloxamine, par 5 mL

### **N'utilisez pas TUSSIONEX si :**

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique à l'hydrocodone, à la phényltoloxamine ou à un autre des ingrédients de TUSSIONEX;
- vous êtes atteint d'asthme grave, avez de la difficulté à respirer ou avez d'autres problèmes respiratoires;
- vous présentez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou de l'intestin;

- vous avez des douleurs graves à l'abdomen (ventre);
- vous avez subi une blessure à la tête;
- vous êtes exposé à un risque de convulsions;
- vous avez une tumeur au cerveau;
- vous êtes alcoolique;
- vous prenez ou avez pris dans les 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline);
- vous subirez ou avez subi récemment une chirurgie non urgente;
- vous êtes atteint d'hypertension (tension artérielle élevée) non maîtrisée;
- vous voulez traiter un enfant de moins de 6 ans.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TUSSIONEX afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie (drogues ou médicaments);
- avez des problèmes graves de rein, de foie ou de poumon;
- êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- êtes atteint d'hypotension (tension artérielle basse);
- êtes atteint ou avez déjà été atteint de dépression;
- présentez une constipation chronique ou grave;
- avez des problèmes de thyroïde, de glande surrénale ou de prostate;
- avez ou avez déjà eu des hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves;
- souffrez de migraines;
- êtes atteint de diabète;
- êtes atteint de glaucome;
- prévoyez devenir enceinte.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Certaines personnes métabolisent l'hydrocodone beaucoup plus rapidement que la plupart des gens. Cela peut entraîner une surdose accidentelle. Vous devez cesser de prendre TUSSIONEX et obtenir immédiatement une aide médicale si vous commencez à vous sentir confus, votre respiration devient superficielle ou vous ressentez une somnolence extrême. Si vous savez que vous métabolisez l'hydrocodone très rapidement, dites-le à votre médecin AVANT de commencer à prendre ce médicament.**

Cessez d'utiliser TUSSIONEX et consultez votre professionnel de la santé si :

- votre toux s'accompagne d'une forte fièvre, d'une éruption cutanée ou d'un mal de tête persistant pendant que vous prenez ce médicament;
- vos symptômes ou votre toux s'aggravent ou durent plus de 7 jours.

Ce pourrait être des signes d'une maladie grave.



**Dépendance aux opioïdes et toxicomanie :**

Comme c'est le cas pour tous les opioïdes, la prise de TUSSIONEX peut créer une dépendance au médicament. Ne prenez pas plus que la dose qui vous a été prescrite par votre médecin. Il existe des différences importantes entre la dépendance physique et la toxicomanie. Si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'emploi abusif, de la toxicomanie ou de la dépendance physique, il est important d'en parler à votre médecin.

**Problèmes respiratoires :**

L'emploi de TUSSIONEX n'est pas recommandé chez les personnes qui ont ou qui risquent d'avoir des problèmes respiratoires tels que :

- des infections pulmonaires ou des maladies respiratoires;
- des troubles neuromusculaires;
- des problèmes cardiaques graves;
- de récents traumatismes multiples ou chirurgies importantes.

**Grossesse, allaitement, travail et accouchement :**

Les opioïdes peuvent être transférés à votre bébé par le lait maternel ou encore alors qu'il se trouve encore dans l'utérus. TUSSIONEX peut causer des problèmes respiratoires pouvant mettre la vie du fœtus ou du nourrisson allaité en danger. Votre médecin déterminera si les bienfaits de TUSSIONEX surpassent les risques auxquels votre fœtus ou votre enfant allaité est exposé.

Si vous êtes enceinte et vous prenez TUSSIONEX, il est important de ne pas cesser soudainement de prendre le médicament. L'arrêt soudain du traitement peut provoquer une fausse-couche ou la mort du bébé à la naissance. Votre médecin vous conseillera sur la façon d'arrêter graduellement la prise de TUSSIONEX et il surveillera votre état. Cela pourrait aider à éviter de graves préjudices à l'enfant à naître.

**Conduite automobile et utilisation de machines :** Attendez de voir comment vous réagissez à TUSSIONEX avant d'effectuer des tâches qui requièrent une attention particulière.

TUSSIONEX peut causer :

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

Ces symptômes peuvent tout particulièrement se produire après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

**Syndrome sérotoninergique :** TUSSIONEX peut causer un syndrome sérotoninergique, une affection rare, mais pouvant menacer la vie. Il peut causer de graves changements dans la façon dont fonctionne votre cerveau, vos muscles et votre appareil digestif. Vous pourriez présenter un syndrome sérotoninergique si vous prenez TUSSIONEX avec certains antidépresseurs ou médicaments contre les migraines.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent :

- fièvre, transpiration, tremblements, diarrhée, nausées, vomissements;

- secousses, saccades, spasmes ou raideurs musculaires, exagération des réflexes, manque de coordination;
- battements cardiaques rapides, modification de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, modifications de l'humeur, perte de conscience et coma.

**Troubles de la glande surrénale :** Vous pourriez présenter une atteinte de la glande surrénale appelée insuffisance surrénalienne. Cela signifie que votre glande surrénale ne produit pas assez de certaines hormones. Vous pourriez présenter des symptômes tels que :

- nausées, vomissements;
- fatigue, faiblesse ou étourdissements;
- perte d'appétit.

Vous pourriez être plus susceptible d'avoir des problèmes de glande surrénale si vous prenez des opioïdes depuis plus de 1 mois. Votre médecin pourrait vous faire passer des examens, vous prescrire un autre médicament et vous faire cesser graduellement de prendre TUSSIONEX.

**Fonction sexuelle/reproduction :** L'emploi d'opioïdes à long terme peut entraîner une diminution des taux d'hormones sexuelles. Il peut aussi entraîner une baisse de la libido (désir sexuel), une dysfonction érectile ou l'infertilité.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec TUSSIONEX :**

- alcool; y compris les médicaments d'ordonnance ou en vente libre qui contiennent de l'alcool. **Évitez** de boire de l'alcool pendant le traitement par TUSSIONEX. La consommation d'alcool durant le traitement par TUSSIONEX peut entraîner :
  - de la somnolence;
  - une respiration inhabituellement lente ou faible;
  - des effets secondaires graves;
  - un surdosage mortel.
- autres médicaments sédatifs, qui peuvent augmenter la somnolence causée par TUSSIONEX;
- analgésiques opioïdes (médicaments contre la douleur);
- anesthésiques généraux (médicaments utilisés pendant les chirurgies);
- benzodiazépines (médicaments utilisés pour vous aider à dormir ou qui aident à réduire l'anxiété);
- antidépresseurs (médicaments utilisés pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur). **Ne prenez pas** TUSSIONEX avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase

(IMAO) ou si vous avez pris un IMAO dans les 14 derniers jours;

- médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou émotionnels graves (comme la schizophrénie);
- antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies);
- antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements);
- médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et la douleur au dos;
- certains médicaments pour le cœur (comme les bêta-bloquants);
- médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex. triptans);
- millepertuis;
- warfarine (p. ex. Coumadin) et autres anticoagulants (utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins);
- antirétroviraux (médicaments utilisés pour traiter les infections virales);
- antifongiques (médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques);
- antibiotiques (médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes);
- jus de pamplemousse.

### **Comment prendre TUSSIONEX :**

- TUSSIONEX en suspension ne doit pas être dilué avec des liquides ou mélangé avec d'autres médicaments. Bien agiter avant d'utiliser.
- Votre médecin vous prescrira la dose la plus faible qui soulagera adéquatement vos symptômes.
- Il est recommandé que vous preniez TUSSIONEX pendant un maximum de 7 jours. Si vous avez besoin de prendre TUSSIONEX pendant plus longtemps, votre médecin déterminera la meilleure dose pour vous de façon à diminuer les risques d'effets secondaires et de surdose. Les doses plus fortes peuvent entraîner plus d'effets secondaires et un plus grand risque de surdose.
- TUSSIONEX peut pris avec ou sans aliments.

### **Dose habituelle**

**Adultes :** 5 mL (1 cuillerée à thé) de suspension toutes les 8 à 12 heures. La dose maximale quotidienne est de 10 mL de suspension. Elle peut être ajustée selon les besoins du patient. N'utilisez pas TUSSIONEX pendant plus de 7 jours.

Passez régulièrement vos symptômes en revue avec votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin de TUSSIONEX. Assurez-vous d'utiliser TUSSIONEX uniquement pour traiter l'affection pour laquelle il a été prescrit.

Si vous présentez un effet secondaire qui découle de la prise de TUSSIONEX, dites-le immédiatement à votre médecin.

## **Arrêt de la prise du médicament**

Si vous prenez TUSSIONEX depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas cesser de le prendre soudainement. Votre médecin surveillera et guidera l'arrêt graduel de la prise de TUSSIONEX. Vous devez y aller lentement afin d'éviter certains symptômes incommodants comme les suivants :

- courbatures;
- diarrhée;
- chair de poule;
- perte d'appétit;
- nausées;
- sensation de nervosité ou d'agitation;
- écoulement nasal;
- éternuements;
- tremblements ou frissons;
- crampes d'estomac;
- accélération du rythme cardiaque (tachycardie);
- troubles du sommeil;
- augmentation inhabituelle de la transpiration;
- palpitations cardiaques;
- fièvre inexplicée;
- faiblesse;
- bâillements.

Lorsque vous réduisez la dose de TUSSIONEX ou que vous arrêtez de le prendre, votre organisme se déshabitue du médicament. Si vous recommencez le traitement, vous devrez repartir à la dose la plus faible. Vous pourriez faire une surdose si vous recommencez à prendre la dernière dose de TUSSIONEX que vous avez prise avant de cesser graduellement le traitement.

## **Renouvellement de votre ordonnance de TUSSIONEX :**

Chaque fois que vous avez besoin de renouveler TUSSIONEX, une nouvelle ordonnance rédigée par votre médecin est nécessaire.

Ne demandez les ordonnances de TUSSIONEX qu'au médecin qui est responsable de votre traitement. Ne demandez pas d'ordonnances à d'autres médecins à moins que vous changiez de médecin.

## **Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de TUSSIONEX, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous n'avez pas de symptômes.

Les signes de surdosage peuvent comprendre :

- respiration inhabituellement lente ou faible;
- étourdissements;
- confusion;
- somnolence extrême.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, faites-le dès que vous vous en apercevez. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez uniquement la dose prévue normalement. Reprenez ensuite votre horaire habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TUSSIONEX?**

En prenant TUSSIONEX, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- somnolence;
- insomnie;
- étourdissements;
- évanouissement;
- nausées, vomissements ou diminution de l'appétit;
- bouche sèche;
- maux de tête;
- problèmes de vision;
- faiblesse, mouvements des muscles mal coordonnés;
- démangeaisons;
- transpiration;
- constipation;
- légère stimulation mentale;
- convulsions;
- rétention urinaire;
- baisse de la libido, impotence (dysfonction érectile), infertilité.

Parlez avec votre médecin ou pharmacien des moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre TUSSIONEX.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Surdosage</b> : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation, 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, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
<b>Occlusion intestinale (bouchon)</b> : douleur abdominale, constipation grave, nausées.			✓
<b>Symptômes de sevrage</b> : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, tremblements, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		✓	
<b>Battements de cœur rapides, lents ou irréguliers</b> : palpitations cardiaques.		✓	
<b>Tension artérielle basse</b> : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	✓		
<b>Syndrôme sérotoninergique</b> : agitation ou nervosité, perte du contrôle des muscles ou spasmes musculaires, tremblements, diarrhée.			✓

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

## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

## Entreposage :

- **Garder la suspension TUSSIONEX inutilisée ou périmée dans un endroit sécuritaire pour prévenir le vol, le mésusage ou l'exposition accidentelle.**
- **Garder TUSSIONEX sous clé, hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne jamais prendre un médicament devant de jeunes enfants, car ils pourraient vouloir vous imiter. L'ingestion accidentelle du médicament par un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. Si un enfant prend TUSSIONEX par accident, obtenez des soins médicaux d'urgence sans tarder.**
- Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

## Mise au rebut :

**TUSSIONEX ne doit jamais être jeté aux ordures ménagères, où un enfant ou un animal de compagnie pourrait le trouver.** Le médicament doit être retourné à la pharmacie pour qu'il soit éliminé de façon adéquate.

## Pour en savoir davantage au sujet de TUSSIONEX, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé;
- Obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend les Renseignements pour le patient sur le médicament en consultant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca), ou en appelant au 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision le 1<sup>er</sup> août 2019