

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

N^o PHOSPHATE DE CODÉINE INJECTION USP

Phosphate de codéine

Solution pour injection 30 mg/mL

USP

Analgésique Opioïde – Antitussif

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, QC, Canada
J4B 1E6

Date de révision :
16 décembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 225996

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
PART III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS ..	28

^NPHOSPHATE DE CODÉINE INJECTION USP

Phosphate de codéine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Intramusculaire, sous-cutanée	Solution pour injection 30 mg/mL	Métabisulfite sodique 0,1 % comme agent de conservation, acide chlorydrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et eau pour injection.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Phosphate de Codéine injection USP est indiqué pour le traitement symptomatique des douleurs légères à modérées d'origines diverses et pour maîtriser la toux non productive et exténuante qui ne répond pas à d'autres antitussifs non opioïdes.

Phosphate de Codéine injection USP n'est pas indiqué comme analgésique à utiliser au besoin.

Gériatrie (> 65 ans)

En règle générale, la détermination de la dose pour les patients âgés doit se faire avec prudence; il faut habituellement commencer au bas de l'intervalle posologique en raison de la fréquence plus élevée d'altérations de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies ou autres traitements médicamenteux concomitants chez ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Codéine injection USP n'ont pas été étudiées chez les enfants. L'usage de Codéine injection USP n'est donc pas recommandé chez les patients âgés entre 12 et 18 ans et son usage est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

Usage contre-indiqué chez les enfants de < 12 ans :

Quel que soit le contexte clinique, l'usage de la codéine est contre-indiqué chez les patients de moins de 12 ans en raison du risque de toxicité opioïde dû à la biotransformation variable et imprévisible de la codéine en morphine (voir aussi CONTRE-INDICATIONS; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Contre la toux :

Codéine injection USP n'est pas indiqué pour le traitement de la toux chez les jeunes de moins de 18 ans, d'une part en raison du risque de toxicité opioïde dû à la biotransformation variable et imprévisible de la codéine en morphine, et d'autre part parce que les avantages du traitement symptomatique de la toux ne surpassent pas les risques qu'entraîne l'utilisation de la codéine chez ces patients (voir aussi CONTRE-INDICATIONS; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à la substance active, le phosphate de codéine, ou à d'autres analgésiques opioïdes ou à tout ingrédient de la préparation. Pour une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de cette monographie.
- Les patients ayant une obstruction gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. occlusion ou rétrécissements intestinaux) ou une maladie ou affection qui nuit au transit intestinal (p. ex. tout type d'iléus).
- Les patients ayant un abdomen aigu soupçonné (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguë).
- Les patients souffrant de douleurs légères qui peuvent être gérées avec d'autres analgésiques.
- Les patients souffrant d'asthme aigu ou d'asthme bronchique sévère, d'obstruction chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique.
- Les patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, présentant des taux élevés de dioxyde de carbone dans le sang ou un cœur pulmonaire.
- Les patients souffrant d'alcoolisme aigu, de delirium tremens ou de troubles convulsifs.
- Les patients présentant une dépression grave du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne, ou un traumatisme crânien.
- Les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 qui transforment la codéine en son métabolite actif plus rapidement et complètement que les autres (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de décès chez les métaboliseurs ultra-rapides de la codéine et SURDOSAGE, Symptômes et traitements)
- Les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) (ou dans les 14 jours suivant un tel traitement).
- Les femmes qui allaitent, les femmes enceintes ou pendant le travail et l'accouchement (voir Mises en garde et précautions importantes, et Mises en garde et précautions).
- Les patients d'âge pédiatrique de moins de 12 ans.
- Les patients d'âge pédiatrique (< 18 ans) qui ont subi une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie pour le syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Limitations à l'utilisation

Compte tenu des risques d'accoutumance, d'abus de substance et de mauvaise utilisation qui sont associés aux opioïdes, même aux doses recommandées, et compte tenu des risques de surdosage et de décès avec les préparations d'opioïdes à libération immédiate, Phosphate de Codéine injection USP ne doit être utilisé que chez des patients pour qui les autres traitements possibles (p. ex. analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérés, ou seraient autrement inadéquats pour une prise en charge appropriée de la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

Phosphate de Codéine injection USP est un opioïde qui présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation, pouvant entraîner un surdosage et provoquer la mort. Le risque de chaque patient doit être évalué avant de prescrire Phosphate de Codéine injection USP, et tous les patients doivent être maintenus sous une surveillance régulière pour déceler l'apparition de ces comportements ou états (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Phosphate de Codéine injection USP doit être conservé en lieu sûr afin d'éviter le vol ou les mauvaises utilisations.

Dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut apparaître avec l'utilisation de Phosphate de Codéine injection USP. Les bébés exposés in utero ou par le lait maternel sont à risque de dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement. Il faut surveiller les signes de dépression respiratoire chez les patients, particulièrement au début du traitement par Phosphate de Codéine injection USP ou à la suite d'une augmentation de la dose.

En outre, indiquez aux patients les risques associés à l'utilisation d'opioïdes, notamment des surdoses mortelles.

Exposition accidentelle

L'injection accidentelle de même une seule dose de Phosphate de Codéine injection USP, particulièrement chez les enfants, peut entraîner un surdosage fatal du phosphate de codéine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination, pour obtenir des instructions sur l'élimination appropriée).

Syndrome de sevrage néonatal des opioïdes

L'utilisation prolongée de Phosphate de Codéine injection USP pendant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, ce qui pourrait mettre la vie du nouveau-né en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

L'ingestion d'alcool avec Phosphate de Codéine injection USP doit être évitée, car elle peut provoquer de dangereux effets d'accoutumance, causant des lésions graves ou entraînant la

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques d'une utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

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

- Réservez la prescription concomitante de Phosphate de Codéine injection USP et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC pour une utilisation chez les patients pour lesquels les autres options de traitement sont insuffisantes.
- Limitez les doses et la durée au minimum requis.
- Suivez les patients pour les signes et les symptômes d'une dépression respiratoire et d'une sédation.

Généralités

Les patients doivent être avisés de ne pas administrer Phosphate de Codéine injection USP à une personne autre que celle à qui il a été prescrit, car l'usage inapproprié de ce médicament peut entraîner des conséquences médicales graves, et même la mort. Phosphate de Codéine injection USP doit être conservé en lieu sûr pour en éviter le vol ou de mauvaises utilisations.

Phosphate de Codéine injection USP ne doit être prescrit que par des personnes qualifiées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, dans le traitement de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et dans la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'emploi des antagonistes des opioïdes.

Il faut aviser les patients de ne pas consommer d'alcool en prenant Phosphate de Codéine injection USP car cela peut augmenter la probabilité de subir des événements indésirables graves, y compris un décès. Les patients doivent être conseillés de cesser l'utilisation et à consulter un médecin si les symptômes ou la toux s'aggravent ou persistent pendant plus de 7 jours ou en cas de forte fièvre, d'éruption cutanée ou de maux de tête persistants, car cela peut être le signe d'une affection grave.

L'hyperalgésie qui ne répond pas à une nouvelle augmentation de la dose de phosphate de codéine peut se produire, en particulier à des doses élevées. Une réduction de la dose de phosphate de codéine ou un changement d'opioïde peut être nécessaire.

Les patients doivent être conseillés d'arrêter les produits contenant de la codéine et de chercher une aide médicale urgente dès les premiers signes de toxicité à la codéine, y compris des symptômes tels que confusion, respiration superficielle ou somnolence extrême pouvant mettre leur vie en danger.

Abus et mauvaise utilisation

Comme tous les opioïdes, Phosphate de Codéine injection USP peut donner lieu à des cas d'abus et de mauvaise utilisation qui peuvent conduire à un surdosage et à la mort. Par conséquent, Phosphate de Codéine injection USP doit être prescrit et manipulé avec prudence.

Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation du risque clinique d'abus ou de dépendance aux opioïdes avant que ces derniers leur soient prescrits. Tous les patients recevant des opioïdes doivent être surveillés régulièrement afin de détecter tout signe d'abus et de mauvaise utilisation.

Les opioïdes, comme Phosphate de Codéine injection USP, doivent être utilisés avec une grande prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites. Toutefois, les préoccupations concernant l'abus, la toxicomanie et le détournement ne doivent pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

Cardiovasculaire

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 un volume sanguin réduit ou une administration concomitante de médicaments tels que des phénothiazines et autres tranquillisants, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs tricycliques ou anesthésiques généraux. Ces patients doivent être maintenus sous surveillance pour déceler des signes d'hypotension après l'instauration du traitement ou l'ajustement de la dose de Phosphate de Codéine injection USP.

L'utilisation de Phosphate de Codéine injection USP chez des patients en état de choc circulatoire doit être évitée, étant donné qu'elle peut causer une vasodilatation susceptible de réduire encore plus le débit cardiaque et la tension artérielle.

Une injection intraveineuse rapide d'analgésiques opioïdes augmente les risques d'hypotension et de dépression respiratoire et devrait être évitée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dépendance/Tolérance

Comme avec d'autres opioïdes, l'utilisation répétée de Phosphate de Codéine injection USP, pourrait entraîner une tolérance et une dépendance physique et comporter un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance, qui se distinguent de l'abus et de la toxicomanie, s'expliquent par la neuroadaptation des récepteurs opioïdes à une exposition chronique à un opioïde. Aussi bien la tolérance que la dépendance physique peuvent survenir avec l'administration répétée d'opioïdes et ne constituent pas en soi des signes de troubles toxicomaniaques ou d'abus.

La dose du médicament peut être diminuée graduellement chez les patients sous traitement prolongé si ce dernier n'est plus nécessaire pour la prise en charge de la douleur. Des symptômes de sevrage pourraient survenir après l'interruption soudaine du traitement ou avec l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Certains des symptômes qui peuvent être associés à l'interruption brusque d'un opioïde analgésique 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 sudation, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction posologique).

Utilisation dans les cas de dépendance aux drogues et à l'alcool

Phosphate de Codéine injection USP est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée dans la prise en charge des troubles de dépendance. Son utilisation appropriée chez les personnes atteintes de dépendance à l'alcool ou aux drogues, qu'elle soit active ou en rémission, est destinée à la prise en charge de la douleur nécessitant une analgésie aux opioïdes. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent présenter des risques plus élevés de développer une dépendance à Phosphate de Codéine injection USP; une prudence et une vigilance extrêmes sont justifiées pour atténuer les risques.

Troubles gastro-intestinaux

Il a été démontré que le phosphate de codéine et d'autres opioïdes apparentés à la morphine diminuent la motilité intestinale. Le phosphate de codéine peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique chez les patients souffrant d'affections abdominales aiguës (voir CONTRE-INDICATIONS).

Syndrome de sevrage néonatal (SSN) des opioïdes

L'utilisation prolongée d'opioïdes pendant la grossesse pourrait entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger.

Le syndrome de sevrage néonatal des opioïdes présente les caractéristiques suivantes : irritabilité, hyperactivité et rythme du sommeil perturbé, cris aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la sévérité du syndrome de sevrage néonatal des opioïdes varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, de la date de la dernière prise et de la quantité utilisée lors de la dernière dose prise par la mère, ainsi que du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

L'utilisation de Phosphate de Codéine injection USP est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Neurologique

Syndrome sérotoninergique : Phosphate de Codéine injection USP pourrait entraîner une affection rare mais potentiellement mortelle résultant de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (p. ex. antidépresseurs, antimigraineux). Il faut mettre fin au traitement avec un médicament sérotoninergique et entamer un traitement pour soulager les symptômes si certains événements caractéristiques se produisent comme des groupes de symptômes qui comprennent l'hyperthermie, la rigidité musculaire, la myoclonie, l'instabilité du système nerveux autonome avec des fluctuations rapides éventuelles des signes vitaux, des altérations de l'état mental comme la confusion, l'irritabilité et une agitation extrême évoluant vers le délire et le coma. Phosphate de Codéine injection USP ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de la sérotonine (tels que L-tryptophane, oxitriptan) et doit être administré avec prudence en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques

(triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis), compte tenu du risque de syndrome sérotoninergique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les

benzodiazépines et l'alcool) : Le phosphate de codéine doit être utilisé avec prudence et à doses réduites pendant une administration concomitante à d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et d'autres tranquillisants, de sédatifs-hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort peuvent survenir.

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité liée au médicament par rapport à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de prévoir un risque similaire avec l'utilisation concomitante d'autres médicaments dépresseurs du SNC et d'analgésiques opioïdes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en association avec un analgésique opioïde, prescrivez les doses efficaces les plus faibles et les durées d'utilisation concomitante minimales. Chez les patients recevant déjà un analgésique opioïde, prescrivez une dose initiale plus faible de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC que celle indiquée en l'absence d'un opioïde, et augmentez-la en fonction de la réponse clinique. Si la prise d'un analgésique opioïde est instaurée chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, prescrivez une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et augmentez-la selon la réponse clinique. Suivez les patients de près afin de déceler les signes et les symptômes d'une dépression respiratoire et d'une sédation.

Conseillez les patients et les soignants sur les risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque Phosphate de Codéine injection USP est utilisé avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris de l'alcool et des drogues illicites). Conseillez aux patients de ne pas conduire ou d'opérer de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC aient été déterminés. Dépistez les patients ayant un risque élevé de troubles d'abus de substances, y compris d'abus et d'usage inapproprié d'opioïdes, et avertissez-les du risque de surdose et de décès liés à l'utilisation de dépresseurs du SNC supplémentaires, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Phosphate de Codéine injection USP ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car cela peut augmenter la probabilité de subir des effets secondaires dangereux, dont la mort (voir CONTRE-INDICATIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Sédation, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La douleur intense neutralise l'action de dépression respiratoire et subjective des analgésiques opioïdes. Cependant, si la douleur devait soudainement disparaître, ces effets pourraient se manifester rapidement.

Traumatisme crânien : L'effet de dépression respiratoire du phosphate de codéine ainsi que la capacité d'augmenter la pression du liquide céphalorachidien peuvent être grandement exacerbés

en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée qui a été causée par un traumatisme. Aussi, le phosphate de codéine peut induire de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique des patients atteints d'un traumatisme crânien. Chez ces patients, le phosphate de codéine doit être utilisé avec une extrême prudence et uniquement si son utilisation est jugée essentielle (voir CONTRE-INDICATIONS).

Risque de décès chez les métaboliseurs ultra-rapides de la codéine

Certains individus peuvent être des métaboliseurs ultra-rapides en raison d'un génotype CYP2D6 *2x2 spécifique. Ces personnes convertissent la codéine en son métabolite actif, la morphine, plus rapidement et complètement que les autres personnes. Cette conversion rapide entraîne des taux de morphine sérique plus élevés que prévu. Même à des schémas posologiques spécifiques, les personnes qui métabolisent très rapidement peuvent présenter une dépression respiratoire mortelle ou mortelle ou éprouver des symptômes de surdose comme une somnolence extrême, une confusion ou une respiration superficielle. (Voir Populations particulières, Travail, Accouchement et Femmes qui allaitent).

La prévalence de ce phénotype CYP2D6 varie considérablement et a été estimée entre 0,5 et 1% en chinois et en japonais, 0,5 à 1% chez les hispaniques, 1 à 10% chez les Caucasiens, 3% chez les Afro-Américains et 16 à 28% chez les Nord Africains, Ethiopiens et Arabes. Les données ne sont pas disponibles pour d'autres groupes ethniques. Lorsque les médecins prescrivent des médicaments contenant de la codéine, ils doivent choisir la dose efficace la plus faible pendant la plus courte période et informer leurs patients de ces risques et des signes de surdose de morphine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Considérations périopératoires

Phosphate de Codéine injection USP n'est pas indiqué pour une analgésie préventive (administration préopératoire pour la prise en charge de la douleur postopératoire).

Dans le cas d'une cordotomie planifiée ou d'autres interventions visant à soulager la douleur, les patients ne devraient pas être traités à l'aide de Phosphate de Codéine injection USP dans un intervalle minimal de 24 heures précédant l'intervention, ni dans la période postopératoire immédiate.

Les médecins doivent personnaliser le traitement, en passant des analgésiques parentéraux aux analgésiques oraux suivant le cas. Par la suite, s'il faut poursuivre le traitement par Phosphate de Codéine injection USP après le rétablissement postopératoire du patient, il convient d'utiliser une nouvelle posologie correspondant aux nouveaux besoins analgésiques. Le risque de survenue de symptômes de sevrage chez les patients ayant une tolérance aux opioïdes doit être géré selon la situation clinique.

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être gérée par des fournisseurs de soins de santé ayant une formation et une expérience adéquates (p. ex. par un anesthésiste).

Il a été démontré que le phosphate de codéine et d'autres opioïdes apparentés à la morphine

diminuent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, surtout après une intervention chirurgicale intra-abdominale avec analgésie aux opioïdes. Des précautions particulières doivent être prises pour surveiller la baisse de motilité intestinale chez les patients en postopératoires recevant des opioïdes. Un traitement de soutien standard doit être administré.

Phosphate de Codéine injection USP ne doit pas être utilisé dans les premiers temps de la période postopératoire (12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale), à moins que les fonctions ambulatoire et gastro-intestinale du patient ne soient normales.

Troubles psychomoteurs

Phosphate de Codéine injection USP peut altérer les capacités mentales et/ou physiques nécessaires pour certaines activités potentiellement dangereuses comme conduire une voiture ou utiliser de la machinerie. Les patients doivent être informés en conséquence. Il faut également avertir les patients des effets combinés du phosphate de codéine avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris d'autres opioïdes, la phénothiazine, les sédatifs hypnotiques et l'alcool.

Respiratoire

Dépression respiratoire : Des cas de dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, même lorsqu'ils étaient utilisés de la manière recommandée. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire engendrée par la prise d'un opioïde pourrait entraîner un arrêt respiratoire et provoquer la mort. La prise en charge de la dépression respiratoire peut consister en une surveillance étroite, des mesures de soutien et le recours à des antagonistes des opioïdes, selon l'état clinique du patient. Le phosphate de codéine doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients dont la réserve respiratoire est substantiellement diminuée ou qui ont une dépression respiratoire, une hypoxie ou une hypercapnie préexistante (voir CONTRE-INDICATIONS).

Bien qu'une dépression respiratoire grave, pouvant mettre la vie en danger ou s'avérer mortelle, puisse survenir à n'importe quel moment pendant l'utilisation de Phosphate de Codéine injection USP, le risque est le plus élevé pendant l'instauration du traitement ou après une augmentation de la dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par Phosphate de Codéine injection USP et à la suite d'une augmentation de la dose.

Une dépression respiratoire mettant la vie en danger est plus susceptible de survenir chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis, car leurs paramètres pharmacocinétiques ou leur clairance peuvent être modifiés par rapport aux patients plus jeunes et en meilleure santé.

Afin de réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel de déterminer et d'ajuster de manière appropriée la posologie de Phosphate de Codéine injection USP. La surestimation de la dose de Phosphate de Codéine injection USP lors du passage d'un autre opioïde à Phosphate de Codéine injection USP peut entraîner un surdosage fatal à la première dose. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'analgésiques non opioïdes, si possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales, Groupes comportant des risques particuliers, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Facteurs de risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle chez l'enfant :

Des cas de dépression respiratoire et de décès sont survenus chez des enfants qui avaient reçu de la codéine durant la période postopératoire à la suite d'une amygdalectomie et/ou d'une adénoïdectomie et dont on savait qu'ils étaient des métaboliseurs ultrarapides de la codéine (c.-à-d. qu'ils possédaient de multiples copies du gène de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 ou avaient des concentrations élevées de morphine).

- Les produits contenant de la codéine sont contre-indiqués chez tous les enfants (<12 ans);
- Les produits contenant de la codéine sont contre-indiqués pour soulager la douleur postopératoire chez tous les enfants soumis à une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie pour une apnée obstructive du sommeil (voir CONTRE-INDICATIONS).
- À moins que les avantages ne surpassent les risques, éviter l'emploi de produits contenant de la codéine chez les adolescents de 12 à 18 ans qui ont d'autres facteurs de risque susceptibles d'augmenter leur sensibilité aux effets déprimeurs de la codéine sur la respiration. Ces facteurs de risques comprennent les états associés à l'hypoventilation, comme le fait d'être en situation postopératoire, l'apnée obstructive du sommeil, l'obésité, les maladies pulmonaires graves, les maladies neuromusculaires et l'emploi concomitant d'autres médicaments qui produisent une dépression respiratoire.

Utilisation chez les patients souffrant de maladie pulmonaire chronique : Les patients présentant une maladie pulmonaire obstructive chronique importante ou un cœur pulmonaire, et les patients dont la réserve respiratoire est substantiellement diminuée, qui ont une dépression respiratoire, une hypoxie ou une hypercapnie pré-existante, doivent être maintenus sous surveillance, particulièrement lors de l'instauration du traitement avec Phosphate de Codéine injection USP et de l'ajustement posologique, car ces patients, même aux doses thérapeutiques usuelles de Phosphate de Codéine injection USP, peuvent subir une réduction de leur activité respiratoire au point de tomber en apnée. Chez ces patients, il convient d'envisager l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes, si possible. L'utilisation de Phosphate de Codéine injection USP est contre-indiquée chez les patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou sévère, d'obstruction chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Risques d'interactions avec les médicaments ayant une incidence sur les isoenzymes du cytochrome P450 : Les effets de l'utilisation concomitante ou de l'interruption d'un traitement par un inducteur du CYP3A4 ou par un inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2D6 durant la prise de codéine sont complexes. Les effets des inducteurs du CYP3A4 et des inhibiteurs du CYP3A4 ou du CYP2D6 sur la codéine, médicament parent, et la morphine, métabolite actif, doivent être considérés avec soin lors d'un traitement par Phosphate de Codéine injection USP (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Endocrinien

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés en association avec l'utilisation d'opioïdes, le plus souvent après plus d'un mois d'utilisation. Les manifestations d'insuffisance surrénalienne peuvent comprendre des symptômes et des signes non spécifiques, notamment : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et faible tension artérielle. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, le diagnostic doit être confirmé dès que possible au moyen d'analyses diagnostiques. Si une insuffisance surrénalienne est diagnostiquée, elle doit être traitée avec des doses de substitution physiologiques de

corticostéroïdes. Il convient de sevrer le patient des opioïdes pour permettre à la fonction surrénalienne de récupérer et de continuer le traitement par corticostéroïdes jusqu'à ce que la fonction surrénalienne se soit rétablie. Il est possible d'essayer d'autres opioïdes, car dans certains cas on signale que l'utilisation d'un opiacé différent n'a pas causé de récurrence de l'insuffisance surrénalienne. Les informations disponibles n'identifient pas d'opioïdes particuliers comme étant plus susceptibles d'association avec une insuffisance surrénalienne.

Fonction sexuelle et reproduction

L'utilisation d'opioïdes à long terme peut être associée à une baisse des taux d'hormones et à des symptômes tels qu'une faible libido, une dysfonction érectile ou l'infertilité (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

Groupes comportant des risques particuliers : Le phosphate de codéine doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et de drogues, et à une posologie réduite aux patients affaiblis, ainsi qu'aux patients présentant une insuffisance pulmonaire grave et aux patients atteints de la maladie d'Addison, de myxœdème, d'hypothyroïdie, de glaucome, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou de rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes : On n'a pas mené d'études chez l'humain. Phosphate de Codéine injection USP traverse la barrière placentaire et il est contre-indiqué pour femmes enceintes à moins que, de l'avis du médecin, les avantages potentiels ne l'emportent sur les risques.

L'utilisation maternelle prolongée d'opioïdes pendant la grossesse peut provoquer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né. Le Syndrome de Sevrage Néonatal (SSN) des opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut mettre la vie du nouveau-né en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, syndrome de sevrage néonatal des opioïdes).

Les femmes enceintes qui utilisent des opioïdes ne doivent pas cesser brusquement de prendre leur médicament, car cela pourrait mener à des complications de la grossesse comme une fausse couche ou une mortinaissance. La diminution du médicament doit se faire lentement et progressivement et sous supervision médicale afin d'éviter des effets indésirables graves pour le fœtus.

Travail, accouchement et femmes qui allaitent : Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et être excrétés dans le lait maternel, Phosphate de Codéine injection USP est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent et pendant le travail et l'accouchement.

L'administration d'opioïdes à la mère peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle chez le nouveau-né. La naloxone, un médicament pouvant contrer les effets des opioïdes, doit être à portée de main si Phosphate de Codéine injection USP est utilisé chez cette population.

La codéine est sécrétée dans le lait humain. Chez les femmes ayant un métabolisme normal de la codéine (activité normale du CYP2D6), la quantité de codéine sécrétée dans le lait humain est faible et dose-dépendante. Cependant, certaines femmes sont des métabolisatrices ultrarapides de la codéine (voir CONTRE-INDICATIONS, Métaboliseurs ultra-rapides de la codéine et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de décès chez les métaboliseurs ultra-rapides de la codéine). **Ces femmes atteignent des niveaux sériques plus élevés que prévu de métabolite**

actif de la codéine, la morphine, conduisant à des niveaux de morphine plus élevés que prévu dans le lait maternel et à des niveaux potentiellement dangereux de morphine sérique chez les nourrissons allaités. Par conséquent, l'utilisation de la codéine par la mère peut potentiellement entraîner des effets indésirables graves, y compris la mort chez les nourrissons allaités.

Comme il y a un risque d'exposition du nourrisson à la codéine et à la morphine par le lait maternel, la Phosphate de Codéine injection USP est contre-indiqué pour l'allaitement. Les prescripteurs doivent surveiller de près les paires mère-enfant et informer les pédiatres traitant de toute utilisation de codéine pendant l'allaitement.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de Phosphate de Codéine injection USP n'ont pas été étudiées chez les enfants. L'usage de Phosphate de Codéine injection USP n'est donc pas recommandé chez les patients âgés entre 12 et 18 ans et son usage est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

Quel que soit le contexte clinique, l'usage de la codéine est contre-indiqué chez les patients de moins de 12 ans en raison du risque de toxicité opioïde dû à la biotransformation variable et imprévisible de la codéine en morphine (voir aussi CONTRE-INDICATIONS; et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Enfants; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Contre la toux :

Phosphate de Codéine injection USP n'est pas indiqué pour le traitement de la toux chez les jeunes de moins de 18 ans, d'une part en raison du risque de toxicité opioïde dû à la biotransformation variable et imprévisible de la codéine en morphine, et d'autre part parce que les avantages du traitement symptomatique de la toux ne surpassent pas les risques qu'entraîne l'utilisation de la codéine chez ces patients (voir aussi CONTRE-INDICATIONS; et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Enfants; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Gériatrie (> 65 ans) : En règle générale, la détermination de la dose pour les patients âgés doit se faire avec prudence; il faut habituellement commencer au bas de l'intervalle posologique et ajuster la dose lentement, en raison de la fréquence plus élevée d'altérations des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies ou autres traitements médicamenteux concomitants chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie).

Patients présentant une insuffisance hépatique :

Le phosphate de codéine doit être administré avec prudence et la dose initiale doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Le phosphate de codéine doit être administré avec prudence et la dose initiale doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, et

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Patients atteints d'insuffisance rénale).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les effets indésirables de Phosphate de Codéine injection USP sont similaires à ceux d'autres analgésiques opioïdes et ils représentent un prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux risques liés aux opioïdes comprennent la dépression respiratoire et 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 fréquemment observés avec Phosphate de Codéine injection USP sont :

Majeurs

Dépression respiratoire et arrêt respiratoire. À un degré moindre, dépression circulatoire, choc et arrêt cardiaque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Requérant le plus souvent des soins médicaux

Sédation, nausées et vomissements, constipation et sudation. Ces effets semblent plus courants chez les patients ambulatoires et chez ceux qui ne présentent pas de douleurs sévères. Chez ces individus, il est recommandé de diminuer la dose. Certains effets indésirables s'atténuent si le patient se couche.

Cardiovasculaire

Tachycardie supraventriculaire, bradycardie, palpitations, évanouissement, syncope, hypotension orthostatique et hypertension, et phlébite à la suite de l'injection IV.

SNC

Somnolence, sédation, euphorie, dysphorie, faiblesse, céphalées, agitation, convulsions, incoordination des mouvements musculaires, altérations de l'humeur, rêves, hallucinations et désorientation, troubles visuels, insomnie, myosis, psychose toxique.

Constipation

La constipation touche la quasi-totalité des patients qui prennent des analgésiques opioïdes sur une base régulière. Dans certains cas, notamment chez les personnes âgées ou les patients alités, un fécalome peut se développer. Il est essentiel d'avertir les patients de cette éventualité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement prolongé par les opioïdes.

Gastro-intestinal

Sécheresse buccale, nausées, vomissements, constipation, spasme des voies biliaires, laryngospasme, anorexie, diarrhée, crampes, dyspepsie, dysgueusie.

Génito-urinaire

Rétention urinaire ou miction hésitante, effet antidiurétique, baisse de la libido et/ou de la

puissance.

Hypersensibilité

Prurit, urticaire, autres éruptions cutanées, œdème, diaphorèse, papules œdémateuses et érythémateuses au point d'injection IV. Les patients ayant des antécédents de réactions allergiques systémiques à la morphine (p. ex. éruptions cutanées généralisées, souffle court) ne doivent pas recevoir de la codéine, de la diamorphine, de l'hydromorphone, de l'oxycodone ou de l'oxymorphone, en raison des similitudes de structure existant entre ces composés.

Syndrome de sevrage

Une dépendance physique, accompagnée ou non de dépendance psychologique, tend à apparaître lors d'une administration prolongée. Le retrait brusque d'un analgésique opioïde ou l'administration d'un antagoniste des opioïdes peuvent précipiter un syndrome d'abstinence. Les symptômes de sevrage suivants peuvent être observés après l'arrêt brusque d'un analgésique opioïde : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, frissons ou tremblements, crampes abdominales, nausées, troubles du sommeil, augmentation anormale de la sudation et des bâillements, faiblesse, tachycardie et fièvre inexplicée. Ces symptômes sont généralement légers si l'emploi médical des analgésiques opioïdes est justifié et si le sevrage est progressif.

Sédation : La sédation est un effet secondaire fréquent des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes n'ayant jamais reçu de traitement par opioïdes. La sédation peut être en partie attribuable au fait que les patients récupèrent souvent d'une fatigue prolongée après le soulagement de la douleur persistante. La plupart des patients acquièrent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas grave, ils n'auront besoin d'aucun traitement, sauf d'être rassurés. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, il faut réduire la dose de l'opioïde et chercher d'autres causes. Certaines d'entre elles sont : administration concomitante de dépresseurs du SNC, dysfonctionnement hépatique ou rénal, métastases cérébrales, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. S'il faut réduire la dose, on peut l'augmenter de nouveau avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien contrôlée. Des étourdissements et un manque d'équilibre peuvent être causés par une hypotension orthostatique, particulièrement chez les patients âgés ou affaiblis, et le patient pourra atténuer ces symptômes en s'allongeant.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire fréquent dès le début du traitement par analgésiques opioïdes, et on croit qu'elles sont dues à l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, à la stimulation de l'appareil vestibulaire et au retard de l'évacuation gastrique. La prévalence des nausées diminue après un traitement continu par analgésiques opioïdes. Au moment d'entreprendre un traitement par opioïde pour la douleur chronique, on doit songer à prescrire systématiquement un antiémétique. Chez le patient cancéreux, la recherche sur les causes des nausées doit comprendre des facteurs tels que la constipation, l'obstruction intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments dotés de propriétés émétogéniques. Une nausée persistante qui ne répond pas à une réduction posologique peut être causée par une stase gastrique provoquée par l'opioïde, et elle peut être accompagnée d'autres symptômes dont l'anorexie, la satiété précoce, les vomissements et la plénitude abdominale. Ces symptômes répondent au traitement chronique par agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Pratiquement tous les patients deviennent constipés lorsqu'ils prennent des opioïdes sur une base continue. Chez certains patients, particulièrement les personnes âgées ou les patients alités, il peut s'ensuivre un fécalome. Il est essentiel d'aviser les patients à cet égard et d'entreprendre un programme approprié de prise en charge intestinale au début du traitement prolongé aux opioïdes. Des laxatifs stimulants, des laxatifs émoullissants et d'autres mesures appropriées doivent être utilisés au besoin. Étant donné qu'un fécalome peut se manifester en tant que fausse diarrhée, la présence de constipation doit être exclue chez les patients suivant un traitement aux opioïdes avant d'entreprendre le traitement pour la diarrhée.

Autres

Anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique (bouffées ou sensation de chaleur associées au propoxyphène).

Expérience après commercialisation

Déficit en androgènes : L'utilisation chronique d'opioïdes peut influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, conduisant à un déficit en androgènes qui peut se manifester par une faible libido, de l'impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle causal des opioïdes dans le syndrome clinique d'hypogonadisme est inconnu parce que les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et liés au mode de vie qui peuvent influencer sur les taux d'hormones sexuelles n'ont pas fait l'objet de contrôles adéquats dans les études menées à ce jour. Les patients qui présentent des symptômes de déficit en androgènes devraient faire l'objet d'une évaluation en laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interaction avec les benzodiazépines et les autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) : En raison de l'effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. d'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 mort. Réservez la prescription concomitante de ces médicaments pour une utilisation chez les patients pour lesquels les autres options de traitement sont insuffisantes. Limitez les doses et la durée au minimum requis. Suivez les patients de près afin de détecter les signes d'une dépression respiratoire et d'une sédation [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologiques, Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) et Troubles psychomoteurs]. Phosphate de Codéine injection USP ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car cela peut augmenter la probabilité de subir des effets secondaires dangereux. L'emploi simultané d'anticholinergiques et de codéine risque de provoquer un iléus paralytique.

Interaction avec la sérotonine : 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 médicament-médicament

Anticholinergiques

L'usage concomitant de produits dotés d'activité antimuscarinique peut augmenter le risque de constipation et/ou de rétention urinaire sévères.

Cimétidine

L'administration concomitante de cimétidine et d'analgésiques opioïdes risque d'intensifier les effets ou la toxicité de ces derniers.

Agents actifs sur le SNC

L'administration concomitante d'autres produits actifs 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'on considère nécessaire d'administrer ces médicaments ensemble, il faut réduire leur dose en conséquence.

Inhibiteurs de la MAO

Des effets indésirables sérieux ont été signalés chez des sujets ayant reçu des inhibiteurs de la MAO avec la péthidine. Les autres analgésiques opioïdes ne doivent pas être utilisés, sauf avec une extrême prudence, chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la MAO (y compris la sélégiline), ou qui en ont pris au cours des 14 jours précédents.

Inhibiteurs neuromusculaires

Les analgésiques opioïdes peuvent intensifier les effets des inhibiteurs neuromusculaires, de ce fait augmenter la dépression respiratoire.

Antagonistes des opioïdes

La naltrexone et les analgésiques agonistes/antagonistes des opioïdes (pentazocine, nalbuphine, butorphanol) ne doivent pas être administrés à un patient qui a reçu ou qui reçoit un traitement avec un analgésique agoniste des opioïdes pur. Chez ces patients, les agonistes/antagonistes des opiacés mixtes peuvent diminuer l'effet analgésique ou précipiter les symptômes de sevrage.

Autres opioïdes

En règle générale, l'emploi de plus d'un agoniste des opioïdes à la fois n'est pas recommandé; leur utilisation concomitante peut donner lieu à des effets déprimeurs du SNC, déprimeurs respiratoires et hypotenseurs additifs. Une potentialisation des effets peut survenir dans les cas où un analgésique opioïde à longue durée d'action a déjà été administré.

Agents sérotoninergiques

La coadministration du phosphate de codéine avec un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine, peut augmenter le risque du syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Antidépresseurs tricycliques

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

Warfarine

Les agonistes des opioïdes peuvent potentialiser les effets anticoagulants des dérivés de la coumarine.

Interactions avec les médicaments ayant une incidence sur les isoenzymes du cytochrome P450

Administré ou interrompu pendant la prise de codéine, le traitement par un inducteur du CYP3A4 ou par un inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2D6 donne lieu à des interactions complexes dont les effets sur la codéine, médicament parent, et la morphine, métabolite actif, doivent être considérés avec soin. L'utilisation de Phosphate de Codéine injection USP doit être évitée chez les patients qui prennent un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, ou un inhibiteur du CYP2D6. Si l'administration d'un traitement concomitant est jugée nécessaire, il faut alors surveiller les signes de dépression respiratoire et de sédation fréquemment, de même que les signes de sevrage opioïde.

Inhibiteurs du CYP2D6 : L'utilisation concomitante de Phosphate de Codéine injection USP et d'un inhibiteur du CYP2D6 (p. ex. amiodarone, quinidine) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique du métabolite actif, la morphine, menant ainsi à une diminution de l'efficacité du traitement ou à l'apparition de symptômes de sevrage opioïde. À l'inverse, l'interruption d'un traitement concomitant par un inhibiteur du CYP2D6 peut favoriser le métabolisme de la codéine en morphine, ce qui pourrait augmenter ou prolonger les effets indésirables et entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle.

Inhibiteurs du CYP3A4 : L'utilisation concomitante de Phosphate de Codéine injection USP et d'un inhibiteur du CYP3A4 — macrolides (p. ex. érythromycine), antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole) ou inhibiteurs de protéase (p. ex. ritonavir) par exemple — peut augmenter la concentration plasmatique de la codéine et son métabolisme subséquent par le CYP2D6, d'où une hausse des taux de morphine susceptible d'augmenter ou de prolonger les effets opioïdes. L'interruption d'un traitement concomitant par un inhibiteur du CYP3A4 pourrait réduire l'efficacité de Phosphate de Codéine injection USP.

Inducteurs du CYP3A4 : L'utilisation concomitante de Phosphate de Codéine injection USP et d'un inducteur du CYP3A4, comme la rifampine, la carbamazépine ou la phénytoïne, peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de la codéine et de son métabolite actif, la morphine, menant ainsi à une diminution de l'efficacité du traitement ou à l'apparition de symptômes de sevrage opioïde. À l'inverse, l'interruption d'un traitement concomitant par un inducteur du CYP3A4 peut faire augmenter la concentration plasmatique de la codéine et de son métabolite actif, la morphine, ce qui pourrait causer une augmentation ou une prolongation des effets indésirables et entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les analgésiques opioïdes peuvent interférer avec certaines épreuves diagnostiques en augmentant les concentrations plasmatiques d'amylase et de lipase ainsi que la pression du LCR. Ces médicaments retardent la vidange gastrique, donc les résultats des études de vidange gastrique ne seront pas valables.

Effets au médicament sur le style de vie

La consommation concomitante d'alcool est à éviter (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Phosphate de Codéine injection USP ne doit être utilisé que chez les patients chez qui les autres traitements se sont avérés inefficaces ou n'ont pas été tolérés (p. ex. les analgésiques non opioïdes).

Usage pédiatrique : (voir aussi INDICATIONS)

Traitement de la toux :

Phosphate de Codéine injection USP n'est pas indiqué pour le traitement de la toux chez les jeunes de moins de 18 ans d'une part en raison du risque de toxicité aux opioïdes dû à la biotransformation variable et imprévisible de la codéine en morphine, et d'autre part parce que les avantages du traitement symptomatique de la toux associée aux allergies ou au rhume ordinaire ne surpassent pas les risques qu'entraîne l'utilisation de la codéine chez ces patients.

Contre-indication chez les enfants de moins de 12 ans, peu importe l'utilisation : Quel que soit le contexte clinique, la codéine (y compris Phosphate de Codéine injection USP) ne doit pas être administrée aux enfants de moins de 12 ans en raison du risque de toxicité des opioïdes qui découle de la variabilité et de l'imprévisibilité de la biotransformation de la codéine en morphine (voir INDICATIONS).

Risque croissant avec des doses plus élevées

Des risques d'effets indésirables mortels et non-mortels sont inhérents à toutes les doses d'opioïdes. Les risques devraient être évalués pour chaque patient avant de leur prescrire Phosphate de Codéine injection USP, car la probabilité d'éprouver des effets indésirables sérieux dépend du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur ainsi que du degré de tolérance du patient. De plus, l'intensité de la douleur et de la toux devraient être évaluée de façon régulière afin de confirmer la dose la plus appropriée et le besoin de continuer l'utilisation de Phosphate de Codéine injection USP (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Ajustement ou baisse de la posologie).

Considérations posologiques

Phosphate de Codéine injection USP doit être utilisé avec prudence dans les 12 heures préopératoires et dans les premières 12 à 24 heures postopératoires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).

L'injection intraveineuse rapide d'analgésiques opioïdes augmente la possibilité d'hypotension et de dépression respiratoire.

Dose recommandée et ajustement posologique

Phosphate de Codéine injection USP peut être administré par voie sous-cutanée ou

intramusculaire.

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

La codéine, y compris Phosphate de Codéine injection USP, devrait être administrée à la dose efficace la plus faible, pour une durée de traitement aussi brève que possible. L'administration se fera au besoin, toutes les 4 à 6 heures, et non selon un intervalle posologique prédéterminé.

Analgésie

Adultes : 30 à 60 mg toutes les 4 à 6 heures.

Antitussif

Comme agent antitussif, la codéine est généralement donnée par voie orale.

Patients qui reçoivent actuellement des opioïdes

Les équivalences analgésiques approximatives de divers analgésiques opioïdes, y compris la codéine, peuvent être déterminées à partir du Tableau 1.

Permutation / roulement d'opioïde :

Les taux de conversion pour les opioïdes sont sujets à des variations cinétiques régis entre autres par des facteurs génétiques. De ce fait, lors d'une permutation de deux opioïdes, il faut réduire la dose calculée de 25-50% pour minimiser le risque de surdose. La dose peut, si besoin, être augmentée jusqu'à la dose de maintien appropriée.

ANALGÉSIIQUES OPIOÏDES : ÉQUIVALENCES APPROXIMATIVES D'ANALGÉSIE⁽¹⁾

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

¹ Références:

Expert Advisory Committee on the Management of Severe Chronic Pain in Cancer Patients, Health and Welfare Canada. Cancer pain: A monograph on the management of cancer pain. Ministry of Supplies and Services Canada, 1987. Cat. No. H42-2/5-1984E.

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

Aronoff GM, Evans WO. Pharmacological management of chronic pain: A review. In: Aronoff GM, editor. Evaluation and treatment of chronic pain. 2nd ed. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1992. p. 359-68.

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

- ² **La plupart de ces données sont dérivées d'études où l'on administrait une dose unique pour soulager une douleur aiguë et devrait être considérées comme une approximation grossière de la dose initiale à utiliser 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 de la douleur et les effets secondaires. En raison de la tolérance croisée incomplète, une réduction de 25 à 50 % de la dose équianalgésique peut convenir à certains patients lors de la conversion d'un opioïde à un autre, en particulier à fortes doses. † Un ajustement à la hausse pourrait être nécessaire afin d'atteindre les doses d'entretien appropriées.**

†Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med 1996;335:1124-1132.

- ³ **Pour la douleur aiguë, la dose orale ou rectale de la morphine est six fois celle de la dose injectable. Toutefois, dans le cas d'une administration prolongée, l'expérience clinique indique que ce rapport est de 2-3:1 (c.-à-d. 20 à 30 mg de morphine par voie orale ou rectale équivalent à 10 mg de morphine par voie parentérale).**

⁴ Basé sur de l'oxycodone en tant que médicament unique administrée par voie orale pour soulager la douleur aiguë.

⁵ Dose équianalgésique extrêmement variable. Les patients doivent être soumis à un dosage personnalisé débutant avec une dose équivalente à 1/10 de la dose de morphine.

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

⁷ Les agonistes-antagonistes mixtes peuvent provoquer un syndrome de sevrage chez les patients recevant des agonistes opioïdes purs.

Patients avec insuffisance hépatique :

La codéine devrait être administrée avec prudence et la dose initiale réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Patients avec insuffisance rénale :

Il faut ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance rénale; pour une clairance de la créatinine de 10 à 50 mL/min, réduire la dose de 25 % et titrer. Si la clairance de la créatinine est moins de 10 mL/min, réduire la dose de 50 % et titrer.

Gériatrie :

Il y a eu des cas de dépression respiratoire chez des personnes âgées à la suite de l'administration de doses initiales importantes d'opioïdes à des patients qui n'étaient pas tolérants aux opioïdes, ou lorsque des opioïdes ont été administrés en concomitance avec des agents pouvant avoir un effet dépresseur sur la respiration. Phosphate de Codéine injection USP doit être initié à faible dose et l'ajustement posologique doit se faire lentement jusqu'à l'obtention d'un effet (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Utilisation avec des médicaments non opioïdes :

Si le patient reçoit un analgésique non opioïde, on peut continuer à l'administrer. Si on arrête l'administration, on devra envisager d'augmenter la dose d'opioïde afin de compenser l'analgésique non opioïde. On peut utiliser Phosphate de Codéine injection USP en toute sécurité de façon concomitante avec les posologies habituelles des autres analgésiques non opioïdes.

Ajustement posologique :

L'ajustement posologique est la clé de la réussite d'un traitement par analgésique opioïde. **La recherche des doses optimales pour soulager la douleur du patient devrait viser à obtenir l'administration de la dose la plus faible qui permettra d'atteindre l'objectif global de soulagement satisfaisant de la douleur avec des effets secondaires acceptables.**

Les ajustements posologiques doivent reposer sur la réponse clinique du patient.

Ajustement ou réduction de la dose :

Une dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique a tendance à se développer avec l'administration chronique des opioïdes, y compris avec Phosphate de Codéine injection USP. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite d'une interruption brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre : douleurs corporelles, 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.

Lorsque des douleurs d'intensité modérée à grave sont soulagées, il faut tenter de réduire la posologie de l'opioïde. Un changement de l'état physique ou mental du patient peut permettre l'administration d'une dose plus faible ou l'arrêt complet du médicament. Les patients qui suivent un traitement prolongé devraient être retirés graduellement du médicament s'il n'est plus nécessaire pour contrôler la douleur. Chez les patients qui sont convenablement traités avec des analgésiques opioïdes et qui subissent un retrait progressif du médicament, ces symptômes sont généralement bénins (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La réduction graduelle du médicament devrait être personnalisée et se dérouler sous supervision médicale.

Le patient doit savoir que la réduction et/ou l'arrêt des opioïdes diminuent sa tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être repris, la plus petite dose doit être administrée au patient et le médicament doit être titré pour éviter la surdose.

Élimination

Phosphate de Codéine injection USP doit être conservé dans un lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants avant, pendant et après son utilisation. Phosphate de Codéine injection USP ne doit pas être utilisé en présence d'enfants, car ils pourraient imiter les gestes posés par l'adulte.

Phosphate de Codéine injection USP ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. Le recours à un programme de reprise en pharmacie pour l'élimination du produit est recommandé. Tout reste de Phosphate de Codéine injection USP inutilisé ou périmé doit être éliminé de manière appropriée dès qu'on n'a plus besoin du produit afin de prévenir une exposition accidentelle aux autres, y compris aux enfants et aux animaux domestiques. Il est possible de se procurer en pharmacie un contenant scellé muni d'un dispositif de sécurité à l'épreuve des enfants, comme un contenant pour déchets biologiques dangereux ou une boîte à médicaments pouvant être verrouillée, dans l'éventualité où le médicament devrait être entreposé temporairement avant son élimination.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la prochaine dose au prochain moment prévu et en quantité normale.

SURDOSAGE

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

Symptômes : Il peut se produire de l'euphorie, de la dysphorie, des troubles visuels, de l'hypotension et un coma ou la mort à la suite d'une dépression respiratoire.

Traitement : Traitement symptomatique et de soutien. Assurer la ventilation et administrer l'oxygène selon les besoins. Administrer l'antagoniste des opioïdes, la naloxone. Si le patient est conscient et que le réflexe nauséeux persiste, vider l'estomac en provoquant le vomissement à l'aide du sirop d'ipéca. Si le patient est extrêmement somnolent, inconscient, en convulsion ou qu'il n'a aucun réflexe nauséeux, effectuer un lavage gastrique. Suivre avec du charbon activé (de 50 à 100 g chez l'adulte) et un purgatif.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La codéine exerce son effet sur des récepteurs opioïdes, surtout au niveau du SNC et du muscle lisse. Parmi ses effets, on compte : analgésie, dépression respiratoire, suppression des réflexes tussigènes, diminution de la motilité gastro-intestinale, variations au niveau du SNC et stimulation de la zone gâchette des chimiorécepteurs, ce qui entraîne des nausées et des vomissements.

Pharmacodynamique

Système nerveux central :

Le phosphate de codéine provoque la dépression respiratoire par action directe sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une diminution de la réactivité des centres du tronc cérébral à la fois aux augmentations de la tension de CO₂ et aux stimulations électriques.

Le phosphate de codéine déprime le réflexe de la toux par effet direct sur le centre de la toux dans la médulla. Les effets antitussifs peuvent se produire avec des doses plus faibles que celles habituellement requises pour l'analgésie.

Le phosphate de codéine provoque le myosis, même dans l'obscurité totale. Les micropupilles sont un signe de surdosage d'opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (c'est-à-dire que des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires). Une mydriase marquée au lieu du myosis peut s'observer avec une hypoxie dans le contexte d'un surdosage de phosphate de codéine.

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses :

Le phosphate de codéine cause une diminution de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antre de l'estomac et dans le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives du côlon diminuent, alors que le tonus peut augmenter jusqu'au spasme, entraînant la constipation. Les autres effets induits par les opioïdes peuvent inclure une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, le spasme du sphincter d'Oddi et des augmentations transitoires des taux d'amylase sérique.

Système cardiovasculaire :

Le phosphate de codéine peut entraîner la libération d'histamine associée ou non à une vasodilatation périphérique. Les manifestations de la libération d'histamine et/ou de la vasodilatation périphérique peuvent comprendre le prurit, les bouffées vasomotrices, la rougeur des yeux, l'hyperhidrose et/ou l'hypotension orthostatique.

Système endocrinien :

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

Système immunitaire :

Les études *in vitro* et les études sur les animaux indiquent que les opioïdes ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. L'importance clinique de ces constatations est inconnue.

Pharmacocinétique

La codéine est bien absorbée par voie parentérale. L'effet analgésique commence à se faire sentir de 10 à 30 minutes suivant une administration parentérale. L'effet atteint son maximum dans l'espace de 30 à 60 minutes suivant une administration par voie IM ou SC. L'analgésie dure de 4 à 6 heures. L'effet antitussif de la codéine atteint son sommet en l'espace de 1 à 2 heures et dure jusqu'à 4 heures. Sa demi-vie plasmatique s'étend sur environ 3 à 4 heures mais peut se prolonger jusqu'à 19 heures chez les patients anéphriques. La codéine est liée à des protéines plasmatiques à environ 7 %; son volume de distribution se situe entre 2,5 et 3,5 L/kg. La codéine est métabolisée principalement par le foie, et ses métabolites, dont quelques-uns sont actifs, sont éliminés dans l'urine. Seule une fraction minime (0,01) demeure intacte lorsqu'elle est éliminée.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie:

En règle générale, la détermination de la dose pour les patients âgés doit se faire avec prudence; il faut habituellement commencer au bas de l'intervalle posologique et ajuster la dose lentement, en raison de la fréquence plus élevée d'altérations des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et de maladies ou autres traitements médicamenteux concomitants chez ces patients.

Insuffisance hépatique:

La codéine devrait être administrée avec prudence et la dose initiale réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale:

Il faut ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance rénale; pour une clairance de la créatinine de 10 à 50 mL/min, réduire la dose de 25 % et titrer. Si la clairance de la créatinine est moins de 10 mL/min, réduire la dose de 50 % et titrer.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

Ne pas utiliser si la solution est légèrement décolorée ou s'il y a présence d'un précipité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**Composition :**

Phosphate de Codéine injection USP est une solution aqueuse incolore, stérile, contenant 30 mg de codéine par mL, de métabisulfite sodique 0,1 % comme agent de conservation, d'acide chlorydrique et/ou d'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, ainsi que de l'eau pour injection.

Conditionnement :

Phosphate de Codéine injection USP (30 mg/mL) est disponible en ampoules de 1 mL, boîtes de 10.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

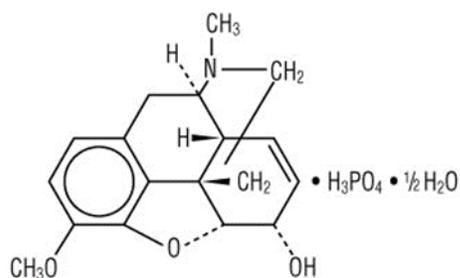
Nom propre : Phosphate de codéine

Nom chimique : Morphinan-6-ol,
7,8-didehydro-4,5-epoxy-3-methoxy-17-methyl-, phosphate
(1:1) (salt), hemihydrate, (5.alpha.,6.alpha.)-; Morphinan-6-ol,
7,8-didehydro-4,5-epoxy-3-methoxy-17-methyl-,
(5.alpha.,6.alpha.)-, phosphate (salt), hydrate (2:2:1)

Formule moléculaire : APO-COLESEVELAM
 $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

Masse moléculaire : 406.37 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche avec un point de fusion à 235 ° C.
Partiellement soluble dans l'eau.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PHOSPHATE DE CODÉINE INJECTION USP
Solution pour injection de phosphate de codéine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Phosphate de Codéine injection USP et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. 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 Phosphate de Codéine injection USP.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez Phosphate de Codéine injection USP comme il vous a été prescrit, vous êtes à risque d'accoutumance, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes. Cela peut mener à un surdosage et au décès.**
- **Vous pouvez subir des problèmes respiratoires mettant la vie en danger en prenant Phosphate de Codéine injection USP. Cela risque moins de se produire si vous le prenez en suivant l'ordonnance prescrite par votre médecin. Les femmes qui prennent des opioïdes durant la grossesse ou l'allaitement font courir le risque à leur bébé d'éprouver des difficultés respiratoires potentiellement mortelles.**
- **Vous ne devez jamais donner à quiconque Phosphate de Codéine injection USP. Une autre personne pourrait mourir en le prenant. Si une autre personne n'a pas reçu d'ordonnance pour prendre du Phosphate de Codéine injection USP, la prise d'une seule dose peut provoquer un surdosage fatal. Cela est vrai tout particulièrement pour les enfants.**
- **Si vous avez pris Phosphate de Codéine injection USP pendant votre grossesse, que ce soit pendant de courtes ou de longues périodes de temps, en petites ou en grandes doses, votre bébé pourrait souffrir de symptômes de sevrage mettant la vie en danger après sa naissance. Cela peut se produire dans les jours suivant la naissance et pendant une période allant jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :**
 - **manifeste des changements dans la respiration (comme une respiration faible, difficile ou rapide)**
 - **est particulièrement difficile à réconforter**
 - **présente des tremblements**
 - **produit plus de selles, éternue ou bâille davantage, vomit ou a de la fièvre****Consultez un médecin immédiatement pour votre bébé.**

Mises en garde et précautions importantes

- **Prendre Phosphate de Codéine injection USP avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues de rue) peut provoquer une somnolence sévère, une diminution de l'état de conscience, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.**

Pourquoi Phosphate de Codéine injection USP est-il utilisé?

Phosphate de Codéine injection USP est une injection contenant de la codéine (un analgésique opioïde) utilisée pour

- Douleur :
 - Phosphate de Codéine injection USP est employé pour prendre en charge la douleur chez les adultes.
- Toux :
 - Phosphate de Codéine injection USP est employé pour contrôler la toux chez les adultes.
 - Phosphate de Codéine injection USP ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans. À cet âge, le risque de problèmes respiratoires menaçant le pronostic vital est plus important que les avantages du traitement de la toux par la codéine.

Comment Phosphate de Codéine injection USP agit-il?

Phosphate de Codéine injection USP est un antidouleur et un antitussif qui appartient à la classe de médicaments appelés opioïdes. Il soulage la douleur et réduit le réflexe de la toux en agissant sur des cellules nerveuses particulières de la moelle épinière et du cerveau.

Phosphate de Codéine injection USP est utilisé pour traiter la douleur légère à modérée chez les patients qui ont besoin d'un opioïde administré par injection et pour maîtriser la toux non productive et exténuante qui ne répond pas à d'autres antitussifs non opioïdes. Il est administré sous la peau ou dans le muscle.

Quels sont les ingrédients de Phosphate de Codéine injection USP?

Ingrédients médicinaux : Phosphate de codéine

Ingrédients non médicinaux : acide chlorydrique et/ou hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, eau pour injection, métabisulfite sodique 0,1 % comme agent de conservation

Phosphate de Codéine injection USP est offert sous les formes posologiques qui suivent:

Phosphate de Codéine injection USP (30 mg/mL) est disponible en ampoules de 1 mL, boîtes de 10.

Ne prenez pas Phosphate de Codéine injection USP si :

- Votre médecin ne vous l'a pas prescrit.
- vous êtes allergique à la codéine ou à tout autre ingrédient de Phosphate de Codéine injection USP
- votre douleur peut être contrôlée par l'utilisation occasionnelle d'autres médicaments contre la douleur. Cela comprend ceux qui sont disponibles en vente libre

- vous êtes atteint d'asthme grave, vous avez de la difficulté à respirer ou des problèmes respiratoires
- vous avez une obstruction intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins
- vous avez une douleur abdominale intense
- vous avez un traumatisme crânien
- vous courez un risque de subir des crises épileptiques
- vous souffrez d'alcoolisme
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines un médicament inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranlycypromine, moclobémide ou sélégiline)
- Vous allez subir, ou vous avez eu récemment, une chirurgie prévue.
- votre médecin vous a dit que vous décomposez la codéine rapidement. Cela peut conduire à un surdosage de codéine même à la dose adulte habituelle
- Vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous accouchez.
- Vous allaitez. L'utilisation de produits contenant de la codéine pendant l'allaitement peut nuire à votre bébé. Si vous allaitez et prenez de la Phosphate de Codéine injection USP, demandez des soins médicaux immédiats à votre bébé si celui-ci est trop somnolent, sous sédatif, a de la difficulté à allaiter, a des difficultés respiratoires et est souple (diminution du tonus musculaire). Ceci est très grave pour le bébé et peut entraîner la mort. Dites au médecin du bébé que vous allaitez et prenez de la Phosphate de Codéine injection USP.
- Vous avez moins que 12 ans
- Vous avez moins que 18 ans et avez récemment subi une chirurgie pour enlever vos amygdales ou les végétations adénoïdes à cause d'une interruption fréquente de la respiration pendant le sommeil.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Phosphate de Codéine injection USP, 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'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool
- avez une maladie rénale, hépatique ou pulmonaire
- avez une tension artérielle faible
- souffrez ou avez déjà souffert de dépression
- Vous souffrez d'une constipation chronique ou grave.
- vous souffrez de toux persistante ou chronique (comme cela arrive chez les fumeurs) ou d'hypertension;
- Vous avez des problèmes des glandes thyroïdiennes, surrénales ou de la prostate.
- Vous avez ou avez eu des hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale graves.
- Vous souffrez de migraines.

Autres mises en garde à connaître :

Certaines personnes métabolisent la codéine à un rythme beaucoup plus rapide que la population générale. Ceci peut entraîner un surdosage accidentel. Arrêtez de prendre Phosphate de Codéine Injection USP et consultez immédiatement un médecin si vous commencez à vous sentir confus, si votre respiration est difficile ou si vous êtes somnolent. Si vous savez que vous métabolisez la codéine à un rythme beaucoup plus rapide, parlez-en à votre médecin AVANT de commencer ce médicament.

Arrêtez de prendre Phosphate de Codéine Injection USP et consultez votre professionnel de la santé si:

- Vous avez une forte fièvre, des éruptions cutanées ou des maux de tête persistants lors de la prise de Phosphate de Codéine Injection USP avec la toux.
- Vos symptômes ou votre toux s'aggravent ou persistent pendant plus de 7 jours.

Celles-ci pourraient être des signes d'une maladie grave.

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie : Il existe des différences importantes entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important que vous parliez à votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de la surconsommation, de la toxicomanie ou de la dépendance physique. Comme avec tous les opioïdes, la prise de codéine peut vous rendre dépendant. Ne prenez pas plus que la dose prescrite par votre médecin.

Problèmes de respiration:

Évitez de prendre Phosphate de Codéine Injection USP si vous êtes âgé de moins de 18 ans et vous présentez un risque de problèmes respiratoires pour les raisons suivantes :

- vous souffrez d'une apnée obstructive du sommeil;
- vous êtes obèse;
- avez un trouble respiratoire existant

Grossesse, allaitement, travail et accouchement

Ne pas utiliser Phosphate de Codéine injection USP pendant la grossesse, l'allaitement, la période de travail ou l'accouchement. Les opioïdes peuvent être transmis au fœtus ou au bébé qui est allaité. Phosphate de Codéine injection USP peut alors causer des problèmes respiratoires potentiellement mortels chez l'enfant à naître ou allaité.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez Phosphate de Codéine injection USP, il est important que vous n'arrêtiez pas brusquement de prendre le médicament, car cela pourrait causer une fausse couche ou une mortinaissance. Votre médecin surveillera et guidera l'arrêt graduel de la prise de Phosphate de Codéine injection USP. Cela peut contribuer à éviter de graves torts à l'enfant à naître.

Conduite et utilisation de machines : Évitez d'entreprendre des tâches qui demandent une attention particulière avant de connaître les effets que Phosphate de Codéine injection USP a sur vous. Phosphate de Codéine injection USP peut causer :

- somnolence
- étourdissements ou
- sensation de tête légère

Cela peut généralement se produire après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Trouble de la grande surrénale : Vous pouvez développer un trouble de la glande surrénale appelé insuffisance surrénale. Cela signifie que votre glande surrénale ne produit pas assez de certaines hormones. Vous pourriez éprouver des symptômes comme les suivants :

- nausées et vomissements;
- se sentir fatigué, faible ou étourdi;
- diminution de l'appétit.

Vous êtes plus susceptible d'avoir des problèmes associés à votre glande surrénale si vous prenez des opioïdes pendant plus d'un mois. Votre médecin peut faire des examens, vous donner un autre médicament, ou vous faire cesser lentement de prendre Phosphate de Codéine injection USP.

Syndrome sérotoninergique : Phosphate de Codéine injection USP peut causer le syndrome sérotoninergique, une affection rare mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut causer de graves changements dans la manière dont votre cerveau, vos muscles et votre système digestif fonctionnent. Vous pouvez développer le syndrome sérotoninergique si vous prenez Phosphate de Codéine injection USP avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements;
- raideur, tremblements ou convulsions musculaires, mouvements brusques, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- accélération du rythme cardiaque, changement dans la tension artérielle;
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation à long terme des opioïdes peut mener à une diminution du niveau des hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), à la dysfonction érectile ou à l'infertilité.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits alternatifs, etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Phosphate de Codéine injection USP :

- Alcool. Cela comprend les médicaments d'ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool. **Ne buvez pas** d'alcool pendant que vous prenez Phosphate de Codéine injection USP. Cela peut provoquer :
 - somnolence
 - respiration particulièrement lente ou faible
 - effets secondaires graves ou
 - surdosage fatal
- Autres sédatifs qui peuvent accentuer la somnolence causée par Phosphate de Codéine injection USP
- autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur)

- anesthésiques généraux (médicaments utilisés lors d'une intervention chirurgicale)
- benzodiazépines (médicaments utilisés pour vous aider à dormir ou qui aident à réduire l'anxiété)
- antidépresseurs (pour la dépression et les troubles de l'humeur). **Ne prenez pas** Phosphate de Codéine injection USP avec des inhibiteurs de la MAO (IMAO) ou si vous avez pris des IMAO dans les 14 derniers jours
- médicaments utilisés pour traiter de graves troubles mentaux ou émotionnels (tels que 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 dorsale
- warfarine (comme la coumadine) et autres anticoagulants (utilisés pour la prévention ou le traitement des caillots sanguins)
- certain antirétroviraux (utilisés pour traiter les infections virales)
- certain antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- certain antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- certains médicaments pour le cœur (tels que les bêta-bloquants)
- jus de pamplemousse
- médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex. triptans)
- Millepertuis

Comment prendre Phosphate de Codéine injection USP :

- Phosphate de Codéine injection USP peut être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire.
- Phosphate de Codéine injection USP ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans.
- On recommande que Codéine injection USP soit prescrit à la dose efficace la plus basse sur la plus courte période de temps. L'administration se fera au besoin, toutes les 4 à 6 heures, et non selon un intervalle posologique prédéterminé.

Dose de départ habituelle pour l'adulte :

Votre dose est adaptée/personnalisée pour votre cas. Veillez à suivre exactement les instructions posologiques de votre médecin. N'augmentez ou ne diminuez pas votre dose sans avoir consulté votre médecin.

Votre médecin vous prescrira la dose la plus faible qui soulagera adéquatement votre douleur.. Les doses plus fortes et sur une plus longue période peuvent entraîner plus d'effets secondaires et un plus grand risque de surdose.

Réexaminez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin de Phosphate de Codéine injection USP. Assurez-vous d'utiliser Phosphate de Codéine injection USP seulement pour l'affection pour laquelle ce médicament vous a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou si vous développez des effets secondaires alors que vous prenez Phosphate de Codéine injection USP dites-le immédiatement à votre médecin.

Arrêt de votre médicament

Si vous prenez Phosphate de Codéine injection USP depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas arrêter de le prendre brusquement. Votre médecin surveillera et guidera l'arrêt graduel de la prise de Phosphate de Codéine injection USP . Vous devez arrêter progressivement pour éviter des symptômes désagréables tels que :

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule
- perte de l'appétit
- nausées
- sensation de nervosité ou d'agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frémissements
- crampes abdominales
- battements de cœur rapides (tachycardie)
- troubles du sommeil
- augmentation inhabituelle de la transpiration
- palpitations;
- fièvre inexplicquée
- faiblesse
- bâillements

La réduction ou l'arrêt de votre traitement rendra votre organisme moins habitué aux opioïdes. Si vous reprenez le traitement, vous devrez commencer à la dose la plus faible. Vous pourriez faire une surdose si vous recommencez à prendre le médicament à la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter lentement de prendre Phosphate de Codéine injection USP.

Renouvellement d'une ordonnance de Phosphate de Codéine injection USP :

Vous devrez obtenir de votre médecin une nouvelle ordonnance écrite chaque fois que vous aurez besoin de plus de Phosphate de Codéine injection USP. Il est donc important de contacter votre médecin avant que votre approvisionnement actuel ne s'épuise.

Obtenez uniquement une ordonnance de ce médicament auprès du médecin qui est chargé de votre traitement. Ne demandez pas une ordonnance à un autre médecin à moins que vous ne changiez de médecin pour la gestion de votre douleur.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de Phosphate de Codéine injection USP, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes de surdosage peuvent comprendre :

- respiration particulièrement lente ou faible
- étourdissements
- confusion
- fatigue extrême

Dose oubliée :

Si vous manquez une dose, vous devez la prendre le plus tôt possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, sautez la dose oubliée. Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous oubliez plusieurs doses consécutives, parlez à votre médecin avant de recommencer à prendre le médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Phosphate de Codéine injection USP ?

En prenant Phosphate de Codéine injection USP, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- somnolence
- insomnie
- étourdissements
- évanouissements
- nausées, vomissements ou appétit faible
- sécheresse de la bouche
- maux de tête
- problèmes de vision
- faiblesse, manque de coordination des mouvements musculaires
- démangeaisons
- sudation
- constipation
- faible libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Consultez votre médecin ou votre pharmacien sur les manières de prévenir la constipation quand vous commencez à prendre Phosphate de Codéine injection USP.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE			
Surdosage : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation, étourdissements, mollesse musculaire, manque de tonus musculaire, peau froide et moite			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Blocage intestinal (fécalome) : douleurs abdominales, constipation grave, nausées			✓
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration		✓	
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques		✓	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère	✓		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou excitabilité, perte du contrôle musculaire ou tressaillements musculaires, tremblements, diarrhée			✓

En cas de symptôme ou de malaise pénible 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 soupçonnées d'être associées 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 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.

Conservation :

- **Gardez Phosphate de Codéine injection USP inutilisé ou expiré dans un endroit sécuritaire, afin de prévenir le vol, le mésusage ou l'exposition accidentelle.**
- **Gardez tout reste de Phosphate de Codéine injection USP inutilisé ou périmé dans un endroit sûr afin de prévenir un vol, une mauvaise utilisation ou une exposition accidentelle.**
- **Garder hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux domestiques.**
- **Ne jamais prendre de médicament devant les petits enfants, car ceux-ci voudront vous imiter. L'ingestion accidentelle par un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de Phosphate de Codéine injection USP par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**
- Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

Élimination :

Ne jetez jamais Phosphate de Codéine injection USP dans les ordures ménagères, où les enfants et les animaux de compagnie pourraient le trouver. Ce médicament doit être rapporté à la pharmacie en vue d'une élimination appropriée.

Pour en savoir davantage au sujet de Phosphate de Codéine injection USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document sur le [site Web de Santé Canada](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site Web du fabricant www.sandoz.ca, ou en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.
Dernière révision : 16 décembre 2019