

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^NTEVA-LENOLTEC N° 4

Comprimés d'acétaminophène et de phosphate de codéine

300 mg d'acétaminophène et 60 mg de phosphate de codéine en comprimés

USP

Analgésique – Antipyrétique

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

Date de révision :
Le 25 mai 2022

N° de contrôle de la présentation : 263585

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE.....	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
CONSERVATION ET STABILITÉ	27
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	28
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
RÉFÉRENCE.....	30
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS.....	31

N^o TEVA-LENOLTEC N^o 4
Comprimés d'acétaminophène et de phosphate de codéine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 300 mg d'acétaminophène et 60 mg de phosphate de codéine	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

TEVA-LENOLTEC N^o 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) est indiqué pour le soulagement à court terme de la douleur modérée à intense.

Personnes âgées (> 65 ans)

En général, il faut déterminer avec soin la dose à administrer à un patient âgé et amorcer le traitement à la dose la plus faible recommandée, compte tenu de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, ainsi que d'affections ou de traitements médicamenteux concomitants.

Enfants (< 18 ans)

Peu d'études ont été menées sur l'innocuité et l'efficacité de l'acétaminophène et de la codéine chez les enfants. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser TEVA-LENOLTEC N^o 4 chez les patients âgés de plus de 12 ans et de moins de 18 ans.

Quel que soit le contexte clinique, l'emploi de la codéine, y compris de TEVA-LENOLTEC N^o 4, n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans en raison de préoccupations liées à l'innocuité (*voir* **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité aux substances actives, soit à l'acétaminophène ou au phosphate de codéine, à d'autres analgésiques opioïdes ou à tout ingrédient de la préparation. Pour une liste complète, *voir* **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.

- Patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (p. ex. occlusion intestinale ou sténose) ou toute maladie ou affection ayant des répercussions sur le transit intestinal (p. ex. iléus de tout type).
- Patients chez qui un abdomen aigu est soupçonné (p. ex. appendicite ou pancréatite aiguë).
- Patients ayant une douleur légère qui peut être soulagée par d'autres analgésiques.
- Patients atteints d'un asthme bronchique aigu ou grave, de maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'un état de mal asthmatique.
- Patients présentant une dépression respiratoire aiguë, des taux sanguins élevés de dioxyde de carbone ou un cœur pulmonaire.
- Patients présentant un alcoolisme aigu, un *delirium tremens* ou des troubles convulsifs.
- Les patients présentant une dépression grave du SNC, une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne, ou un traumatisme crânien.
- Patients prenant des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (ou qui en ont pris dans les 14 derniers jours).
- Femmes qui allaitent ou au cours du travail et de l'accouchement (*voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Travail, accouchement et allaitement*).
- Patients pédiatriques (< 18 ans) qui ont subi une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie pour traiter un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.
- Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients atteints d'insuffisance hépatique et Patients atteints d'insuffisance rénale*).
- Patients métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 qui transforment la codéine en son métabolite actif de manière plus rapide et plus complète que les autres personnes (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de décès chez les métaboliseurs ultrarapides de la codéine et SURDOSAGE, Codéine*).
- Enfants âgés de moins de 12 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Limites d'utilisation

Compte tenu du risque de dépendance et d'emploi abusif ou détourné associé au traitement par les opioïdes, et ce, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, TEVA-LENOLTEC N° 4 (comprimés d'acétaminophène et de phosphate de codéine) ne doivent être prescrits qu'aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques (p.ex. analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou ne conviennent pas pour soulager efficacement la douleur (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dépendance et emploi abusif ou détourné

L'emploi de TEVA-LENOLTEC N° 4 entraîne un risque de dépendance aux opioïdes ou encore d'emploi abusif ou détourné qui peuvent mener à une surdose ou à la mort. Ce risque doit être évalué chez chaque patient avant la prescription de TEVA-LENOLTEC N° 4. Tous les patients chez qui ce médicament est employé doivent également faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler la survenue de ces comportements (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). TEVA-LENOLTEC N° 4 doivent être conservés en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou l'emploi détourné.

Dépression respiratoire mettant la vie en danger : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir durant l'utilisation de TEVA-LENOLTEC N° 4. Les nourrissons exposés au médicament *in utero* ou par le lait maternel risquent de présenter une dépression respiratoire mortelle à l'accouchement ou lorsqu'ils sont allaités. Il faut donc surveiller l'apparition d'une dépression respiratoire, particulièrement au moment de l'instauration du traitement par TEVA-LENOLTEC N° 4 ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 doivent être avalés entiers. Si les comprimés sont coupés, cassés, écrasés, mâchés ou dissous, TEVA-LENOLTEC N° 4 peut avoir des effets indésirables dangereux, dont la mort (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). En outre, il faut informer les patients des dangers liés à la prise d'opioïdes, y compris celui d'un surdosage mortel.

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose de TEVA-LENOLTEC N° 4, en particulier chez les enfants, peut entraîner une surdose fatale d'acétaminophène et de phosphate de codéine (*voir les instructions concernant la mise au rebut appropriée sous* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Mise au rebut).

Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes

L'emploi prolongé de TEVA-LENOLTEC N° 4 durant la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, qui peut s'avérer mortel (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

Il faut éviter de prendre de TEVA-LENOLTEC N° 4 avec de l'alcool, car des effets additifs dangereux peuvent en résulter et causer des lésions graves ou la mort (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

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

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

- **Réserver la prescription concomitante de TEVA-LENOLTEC N° 4 et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients chez qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées.**
- **Il faut administrer les plus faibles doses possible durant la période la plus courte possible.**
- **Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.**

Généralités

Les patients auxquels les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) ont été prescrits doivent être avertis de n'en donner à personne d'autre, car une consommation inappropriée peut entraîner de graves conséquences médicales, dont la mort. Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 doivent être conservés en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou l'emploi détourné.

TEVA-LENOLTEC N° 4 ne doivent être prescrits que par un professionnel de la santé connaissant bien l'administration d'opioïdes puissants, la prise en charge des patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur ainsi que le dépistage et le traitement de la dépression respiratoire, notamment par les antagonistes des opioïdes.

Les patients doivent être avisés de ne pas consommer d'alcool lorsqu'ils prennent TEVA-LENOLTEC N° 4, car cela peut augmenter le risque d'événements indésirables graves, y compris la mort.

On doit conseiller aux patients qui prennent des opioïdes pour le traitement de la douleur de consulter un médecin avant d'utiliser ce produit.

Les patients doivent être avertis de consulter un médecin en cas de rougeur ou d'enflure dans une zone douloureuse, d'absence d'amélioration ou d'aggravation des symptômes, ou encore d'apparition de symptômes nouveaux, tels qu'une forte fièvre, une éruption cutanée, des démangeaisons, une respiration sifflante ou une céphalée persistante, car ces derniers peuvent être le signe d'une affection nécessitant des soins médicaux.

L'acétaminophène ne doit pas être pris pendant plus de 5 jours pour le traitement de la douleur ou pendant plus de 3 jours pour le traitement de la fièvre, sauf sur avis du médecin. L'acétaminophène ne doit pas être pris de manière continue sans examen médical.

Les patients doivent être avertis de communiquer avec un médecin si la douleur et la fièvre persistent ou s'aggravent, ou si de nouveaux symptômes surviennent.

On conseillera aux patients de ne pas utiliser ce médicament en même temps que d'autres produits qui contiennent de l'acétaminophène, un opioïde ou de la codéine.

On recommandera aux patients d'arrêter de prendre tout produit contenant de la codéine et d'obtenir des soins médicaux en urgence dès les tout premiers signes de toxicité de la codéine, y compris des symptômes tels que somnolence extrême, confusion ou respiration superficielle, qui pourraient menacer le pronostic vital.

Emploi abusif ou détourné

Le recours à TEVA-LENOLTEC N° 4, comme à tout autre opioïde, entraîne un risque d'emploi abusif ou détourné qui peut mener à une surdose ou à la mort. Par conséquent, il faut prescrire et manipuler TEVA-LENOLTEC N° 4 avec prudence.

Il faut évaluer le risque clinique d'emploi abusif d'opioïdes ou de dépendance des patients avant de leur prescrire des opioïdes. Il faut aussi surveiller régulièrement les signes d'emploi abusif ou détourné chez tous les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes, tels que la codéine, doivent être utilisés avec une précaution particulière chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'emploi abusif de substances illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations suscitées par le risque d'emploi abusif, de dépendance ou de détournement ne doivent pas empêcher la prise en charge adéquate de la douleur.

TEVA-LENOLTEC N° 4 est destiné à la voie orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers. L'abus de formes pharmaceutiques à prendre par voie orale peut entraîner des événements indésirables graves, y compris la mort.

Pouvoir carcinogène, pouvoir mutagène et altération de la fécondité

Aucune étude adéquate n'a été menée chez l'animal pour déterminer si l'acétaminophène ou la codéine ont un pouvoir carcinogène ou mutagène. Aucune étude adéquate n'a été menée chez l'animal pour déterminer si l'acétaminophène altère la fécondité.

L'acétaminophène et la codéine n'ont pas présenté de pouvoir mutagène dans les épreuves suivantes : test d'Ames sur *Salmonella* avec activation microsomiale, test de mutations létales récessives liées au sexe (test Basc) sur cellules germinales de la drosophile et test des micronoyaux dans des cellules de moelle osseuse de souris.

Appareil cardiovasculaire

L'administration de la codéine peut se solder par une grave hypotension chez les patients qui ont de la difficulté à maintenir une tension artérielle adéquate en raison d'un volume sanguin réduit ou de l'administration concomitante de médicaments tels que des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques ou des anesthésiques

généraux. Chez ces patients, on doit surveiller l'apparition de signes d'hypotension à la suite de l'administration de la dose de départ ou de l'ajustement de la dose de TEVA-LENOLTEC N° 4.

Il faut éviter d'utiliser TEVA-LENOLTEC N° 4 chez les patients en état de choc circulatoire, car ils peuvent causer une vasodilatation qui risque de réduire encore davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Dépendance/tolérance

Comme tout autre opioïde, la tolérance, la dépendance physique et/ou psychologique et l'addiction sont le résultat d'une administration répétée et/ou à des doses élevées de TEVA-LENOLTEC N° 4.

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'arrêt soudain du traitement ou avec l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Certains des symptômes qui peuvent être associés à un sevrage soudain des analgésiques opioïdes comprennent les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose*).

Emploi dans le traitement des dépendances aux drogues et à l'alcool

TEVA-LENOLTEC N° 4 est un opioïde dont l'utilisation n'a pas été approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son usage chez les personnes qui présentent une dépendance à l'alcool ou aux médicaments, active ou en rémission, est approprié pour la prise en charge de la douleur nécessitant une analgésie opioïde. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie liée à une drogue ou à l'alcool peuvent être plus susceptibles de devenir dépendants de TEVA-LENOLTEC N° 4, à moins que ce médicament soit utilisé avec une extrême prudence, assortie d'une sensibilisation des patients.

Système endocrinien

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, plus fréquemment après une utilisation de plus de 1 mois. L'insuffisance surrénalienne peut comprendre des signes et symptômes non spécifiques, y compris nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et faible tension artérielle. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, confirmer le diagnostic avec des tests diagnostiques aussitôt que possible. Si une insuffisance surrénalienne est diagnostiquée, traiter avec des doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre le rétablissement de la fonction surrénalienne et poursuivre la corticothérapie jusqu'à la normalisation de la fonction surrénalienne. Il pourrait être judicieux de faire l'essai d'autres opioïdes, car certains n'ont pas entraîné de retour de l'insuffisance surrénalienne. L'information dont on dispose ne permet pas de déterminer quels opioïdes sont plus susceptibles que d'autres

d'être associés à une insuffisance surrénalienne.

Effets gastro-intestinaux

Il a été montré que la codéine et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité intestinale. La codéine ou d'autres opioïdes peuvent masquer des signes permettant de diagnostiquer les affections abdominales aiguës ou d'en déterminer l'évolution clinique (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes

TEVA-LENOLTEC N° 4 n'est pas recommandé pour utilisation durant la grossesse sauf si, de l'avis du médecin, les avantages escomptés dépassent les risques. Si TEVA-LENOLTEC N° 4 devait être utilisé durant la grossesse, il faut porter une attention particulière au syndrome de sevrage néonatal (SSN) aux 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 aux 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 aux 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 gravité du syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, du moment de la dernière prise par la mère et de la dernière quantité utilisée, ainsi que du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

Système nerveux

Toxicité sérotoninergique / Syndrome sérotoninergique : La toxicité sérotoninergique, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, est une affection pouvant menacer le pronostic vital. Cette toxicité a été rapportée avec la prise de codéine, en particulier lors de l'utilisation simultanée d'autres médicaments sérotoninergiques (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsqu'en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des signes cliniques suivants est observé :

- clonus spontané
- clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- tremblements et hyperréflexie
- hypertonie et température corporelle supérieure à 38 °C ainsi que clonus oculaire ou clonus inductible

Si l'état clinique nécessite un traitement concomitant par TEVA-LENOLTEC N° 4 et par d'autres agents sérotoninergiques, il est conseillé d'observer étroitement le patient, en particulier au moment de l'instauration du traitement et des augmentations de dose (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). Si une toxicité sérotoninergique est suspectée, l'arrêt des agents sérotoninergiques doit être considéré.

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : La codéine doit être utilisée avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques agissant sur le SNC et d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool. Il peut en résulter une dépression respiratoire, une hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort.

Des études d'observation ont montré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité iatrogène, comparativement à l'emploi d'analgésiques opioïdes en monothérapie. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lorsque d'autres dépresseurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des analgésiques opioïdes (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). S'il est décidé de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC avec un analgésique opioïde, les deux médicaments doivent être prescrits aux doses efficaces les plus faibles pour une période minimale. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC doit être plus faible que la dose indiquée en l'absence d'un opioïde, et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être plus faible et doit être augmentée selon la réponse clinique. Il faut surveiller de près les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les soignants du risque de dépression respiratoire et de sédation lié à l'utilisation de TEVA-LENOLTEC N° 4 avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut également prévenir les patients de ne pas conduire un véhicule ni d'actionner de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets résultant de l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aient été déterminés. Il faut dépister les patients qui pourraient être à risque de présenter un problème de toxicomanie, dont l'emploi abusif ou détourné d'opioïdes, et les avertir du risque de surdose et de décès lié à l'utilisation de dépresseurs du SNC additionnels comme l'alcool et les drogues illicites (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

TEVA-LENOLTEC N° 4 ne doit pas être pris avec de l'alcool, car son utilisation concomitante peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort (*voir CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

La douleur intense inhibe les effets subjectifs et dépresseurs sur l'appareil respiratoire des analgésiques opioïdes. Si la douleur s'estompe soudainement, ces effets peuvent se manifester

rapidement.

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs de la codéine sur l'appareil respiratoire et son aptitude à augmenter la pression du liquide céphalorachidien peuvent être amplifiés de façon considérable en présence d'une pression intracrânienne préalablement élevée par un traumatisme crânien. Par ailleurs, la codéine peut entraîner une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des traumatismes crâniens. La codéine doit être utilisée avec une extrême prudence chez ces patients, et seulement si on estime que le traitement est essentiel (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Hyperalgésie induite par les opioïdes : L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est une réponse paradoxale à un opioïde se traduisant par une perception accrue de la douleur alors que l'exposition à cet opioïde est stable voire augmentée. L'HIO est différente de la tolérance qui nécessite des doses d'opioïdes plus élevées pour obtenir le même effet analgésique ou pour traiter une douleur récurrente. Sur le plan clinique, l'HIO peut être associée à des doses élevées d'opioïdes, à un traitement opioïde à long terme ou à une utilisation d'opioïdes en peropératoire. L'HIO peut se manifester par une augmentation inexplicée de la douleur, une douleur plus diffuse qu'auparavant ou par une douleur causée par des stimuli ordinaires, c'est-à-dire non douloureux (allodynie), en l'absence de progression de la maladie. Lorsqu'un diagnostic d'HIO est suspecté, la dose d'opioïdes doit être si possible diminuée ou arrêtée progressivement. Il est raisonnable de considérer une rotation des opioïdes ou l'utilisation d'une stratégie thérapeutique sans recours aux opioïdes pour le contrôle de la douleur. Il n'existe pas actuellement de traitement bien établi de l'HIO.

Risque de décès chez les métaboliseurs ultrarapides de la codéine

En raison de la présence d'un génotype particulier du CYP2D6, le CYP2D6*2x2, certaines personnes métabolisent la codéine extrêmement rapidement. En fait, ces personnes convertissent la codéine en son métabolite actif – la morphine – plus rapidement et plus complètement que les autres. Or, du fait de cette conversion rapide, les concentrations sériques de morphine sont plus élevées que celles auxquelles on s'attendrait. Par conséquent, même lorsqu'ils reçoivent des doses recommandées, les métaboliseurs ultrarapides peuvent présenter une dépression respiratoire susceptible de mettre leur vie en danger ou de causer la mort ou éprouver des symptômes de surdosage, comme une somnolence extrême, de la confusion ou une respiration superficielle.

La prévalence de ce phénotype du CYP2D6 est très variable. Selon les estimations, elle serait de 0,5 % à 1 % chez les Chinois et les Japonais, de 0,5 % à 1 % aussi chez les Hispaniques, de 1 % à 10 % chez les personnes de race blanche, de 3 % chez les Afro-Américains et de 16 % à 28 % chez les Nord-Africains, les Éthiopiens et les Arabes. On ne dispose d'aucune donnée pour les autres groupes ethniques.

Le médecin qui prescrit des médicaments contenant de la codéine devrait choisir la plus faible dose faisant preuve d'efficacité, la prescrire pour la plus courte période possible et informer le patient des risques et des signes de surdosage morphinique (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

Considérations périopératoires

TEVA-LENOLTEC N° 4 n'est pas indiqué pour l'analgésie préemptive (administration avant la chirurgie en vue de soulager la douleur postopératoire).

Si une chordotomie ou toute autre intervention chirurgicale visant à soulager la douleur est prévue, le traitement par TEVA-LENOLTEC N° 4 doit être interrompu au moins 24 heures avant l'intervention et ne doit pas être employé dans la période qui suit immédiatement l'intervention.

Les médecins doivent adapter le traitement analgésique (p. ex. passer de la voie parentérale à la voie orale) en fonction du patient. Par la suite, si l'on décide de continuer le traitement par TEVA-LENOLTEC N° 4 une fois que le patient s'est remis de la période postopératoire, une nouvelle posologie doit être administrée en fonction, le cas échéant, de ses nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients présentant une tolérance aux opioïdes doit être pris en charge suivant l'état du patient.

L'administration d'analgésiques durant la période périopératoire doit être réalisée par un professionnel de la santé qui a reçu une formation adéquate et qui est expérimenté à ce chapitre (p. ex. un anesthésiste).

Il a été montré que la codéine et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, qui survient particulièrement à la suite des interventions intra-abdominales mettant en jeu une analgésie par des opioïdes. Il faut donc surveiller attentivement la motilité intestinale des patients qui reçoivent des opioïdes en contexte postopératoire. Un traitement de soutien standard doit être instauré.

TEVA-LENOLTEC N° 4 ne doit pas être administré peu de temps (de 12 à 24 heures) après une intervention chirurgicale, sauf si le patient est ambulatoire et que ses fonctions gastro-intestinales sont normales.

Perturbation psychomotrice

TEVA-LENOLTEC N° 4 peut altérer les capacités physiques et/ou mentales requises pour exécuter des tâches pouvant être dangereuses comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Les patients doivent en être avisés, tout comme ils doivent être mis en garde contre les effets combinés de la codéine et d'autres déprimeurs du SNC, incluant les opioïdes, la phénothiazine, les sédatifs, les hypnotiques et l'alcool.

Appareil 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. Sa prise en charge peut comprendre une surveillance étroite, des mesures de soutien et l'administration d'antagonistes des opioïdes selon l'état clinique du patient. La codéine doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients ayant une fonction respiratoire nettement compromise ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie (*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 TEVA-LENOLTEC N° 4, 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 TEVA-LENOLTEC N° 4 et à la suite d'une augmentation de la dose.

Le risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle est plus élevé chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis étant donné que la pharmacocinétique et la clairance du médicament peuvent être altérées chez ces patients comparativement à celles chez de jeunes patients en santé.

Une posologie et un ajustement posologique appropriés de TEVA-LENOLTEC N° 4 sont essentiels pour réduire le risque de dépression respiratoire. Chez les patients qui prenaient un autre opioïde, la surestimation de la dose de TEVA-LENOLTEC N° 4 lors du passage d'un autre opioïde à TEVA-LENOLTEC N° 4 peut entraîner un surdosage fatal à la première dose. On doit considérer l'emploi d'analgésiques non opioïdes chez ces patients, si possible (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Sujets à risque, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Des cas de dépression respiratoire et de décès sont survenus chez des enfants qui recevaient de la codéine en période postopératoire à la suite d'une amygdalectomie et/ou d'une adénoïdectomie et chez qui on a constaté un métabolisme ultrarapide de la codéine (c'est-à-dire la présence de multiples copies du gène codant l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P₄₅₀ ou d'une concentration élevée de morphine). Les enfants atteints d'apnée obstructive du sommeil qui reçoivent de la codéine comme traitement contre la douleur après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie peuvent s'avérer particulièrement sensibles aux effets dépressifs sur l'appareil respiratoire de la codéine faisant l'objet d'une biotransformation rapide en morphine. Les produits contenant de la codéine sont donc contre-indiqués pour soulager la douleur postopératoire chez tous les enfants soumis à une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie en raison d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Apnée du sommeil : Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil tels qu'un syndrome d'apnée du sommeil (comprenant l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et l'hypoxie (comprenant l'hypoxie du sommeil). L'utilisation des opioïdes augmente le risque d'ACS de façon dose-dépendante.

Emploi chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire chronique :

Il faut surveiller les signes de dépression respiratoire chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise (comme en cas d'asthme bronchique, d'œdème pulmonaire, de maladie obstructive des voies respiratoires, d'obésité, d'apnée obstructive du sommeil, d'hypoxie, d'hypercapnie ou de dépression respiratoire préexistante), en particulier au début du traitement par TEVA-LENOLTEC N° 4 ou lors de tout ajustement posologique, car chez ces patients, l'administration de ces médicaments peut diminuer la pulsion respiratoire au point de provoquer une apnée même aux doses thérapeutiques habituelles. On envisagera donc, si possible, l'emploi d'analgésiques non opioïdes. L'utilisation de TEVA-LENOLTEC N° 4 est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, d'obstruction chronique des voies

respiratoires ou d'état de mal épileptique (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Sensibilité

Réactions cutanées graves

Dans de rares cas, l'acétaminophène peut causer des réactions cutanées graves pouvant être fatales, telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Il est important de reconnaître les premiers symptômes de ces réactions qui peuvent survenir sans aucun prodrome et se manifester par une réaction cutanée grave et de réagir promptement. Il faut expliquer aux patients les signes d'une réaction cutanée grave. L'utilisation du médicament doit être cessée dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Fonction sexuelle/reproduction

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une baisse des taux d'hormones sexuelles et l'apparition de symptômes comme la diminution de la libido, la dysfonction érectile et l'infertilité (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**).

Populations particulières

Sujets à risque : La codéine doit être administrée avec prudence aux patients présentant des antécédents d'emploi abusif d'alcool et de drogues. De plus, il convient de réduire la dose chez les patients affaiblis et ceux qui sont atteints d'insuffisance respiratoire grave, de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de myxœdème, de psychose toxique, d'hypertrophie de la prostate ou d'un rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été menée chez l'humain. Cependant, TEVA-LENOLTEC N° 4 traverse la barrière placentaire et ne doit être administré à la femme enceinte que si le médecin juge que les bienfaits possibles l'emportent sur les risques éventuels.

Codéine

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur la codéine chez la femme enceinte ou celles qui allaitent.

Les femmes enceintes qui utilisent des opioïdes ne doivent pas cesser brusquement la prise du médicament, car un tel arrêt peut entraîner des complications de grossesse. La réduction de la dose doit être lente et faite sous supervision médicale pour éviter tout effet indésirable pour le fœtus.

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes observé chez les adultes, peut s'avérer mortel (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Syndrome de sevrage néonatal aux opioïdes** et **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**).

Acétaminophène

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'acétaminophène chez la femme enceinte ou celles qui allaitent. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'acétaminophène est utilisé pendant la grossesse.

Lorsque le médicament est administré à la mère aux doses indiquées sur l'étiquette, l'acétaminophène traverse le placenta et atteint la circulation fœtale dans les 30 minutes suivant l'ingestion de la dose, après quoi il est métabolisé efficacement par le système de sulfoconjugaison du fœtus.

Travail, accouchement et allaitement : Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et être excrétés dans le lait maternel, l'emploi de TEVA-LENOLTEC N° 4 est contre-indiqué durant la phase de travail de l'accouchement et l'allaitement. Une dépression respiratoire mettant la vie en danger peut survenir chez le nourrisson si des opioïdes sont administrés à la mère. La naloxone, une substance qui contre les effets des opioïdes, doit être facilement accessible si l'on utilise TEVA-LENOLTEC N° 4 dans cette population.

La codéine est sécrétée dans le lait maternel. Chez les femmes qui métabolisent la codéine normalement (dont l'activité de la CYP2D6 est normale), la quantité de codéine excrétée dans le lait maternel est faible et proportionnelle à la dose. Ainsi, malgré l'emploi courant de produits à base de codéine pour soulager la douleur post-partum, les comptes rendus d'effets indésirables chez les nourrissons sont rares. Cependant, **certaines femmes métabolisent la codéine ultrarapidement. Chez ces femmes, les concentrations sériques du métabolite actif de la codéine, la morphine, sont plus élevées que celles auxquelles on s'attendrait, ce qui peut se traduire par des concentrations plus élevées de morphine dans le lait maternel ainsi que des concentrations sériques pouvant être dangereusement élevées chez le nourrisson. L'emploi de la codéine chez les mères peut donc entraîner de graves réactions indésirables chez le nourrisson, y compris le décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de décès chez les métaboliseurs ultrarapides de la codéine).**

Enfants (< 18 ans) : Peu d'études ont été menées sur l'innocuité et l'efficacité de l'acétaminophène et de la codéine chez les enfants. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser TEVA-LENOLTEC N° 4 chez les patients âgés de plus de 12 ans et de moins de 18 ans. Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 contiennent de la codéine et ne doivent donc pas être administrés aux enfants de moins de 12 ans (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Personnes âgées (> 65 ans)

En général, il faut déterminer avec soin la dose à administrer à un patient âgé et amorcer le traitement à la dose la plus faible recommandée, compte tenu de la fréquence accrue de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, ainsi que d'affections ou de traitements médicamenteux concomitants (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Acétaminophène

Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Chez les patients ayant un trouble de la fonction hépatique, l'acétaminophène pourrait exacerber l'insuffisance hépatique. La demi-vie de l'acétaminophène peut être prolongée chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave, ce qui pourrait mener à une augmentation de l'exposition au médicament. La fonction hépatique doit être surveillée chez les patients atteints d'hépatopathie (*voir* **Épreuves de laboratoire**).

Les patients, atteints ou non d'hépatopathie, ne doivent pas dépasser la dose quotidienne maximale d'acétaminophène (4000 mg). La dose quotidienne maximale d'acétaminophène englobe toutes les voies d'administration (intraveineuse, orale et rectale) et tous les produits contenant de l'acétaminophène (solution/gouttes orales, sirop, comprimés, capsules, suppositoires ou toute autre présentation).

Codéine

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, la maîtrise de la douleur peut être compromise car la codéine n'est pas métabolisée adéquatement. Puisque l'effet analgésique pourrait être insuffisant, l'emploi d'autres analgésiques pourrait être envisagé.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

TEVA-LENOLTEC N° 4 est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave; il a été signalé que l'acétaminophène peut causer une toxicité dans cette population. L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les patients ayant un taux de filtration glomérulaire (TFG) < 30 mL/min. Les patients ayant une atteinte de la fonction rénale ont un risque accru de toxicité. La fonction rénale doit être surveillée chez les patients atteints de néphropathie (*voir Épreuves de laboratoire*).

Épreuves de laboratoire

Des épreuves sérielles des fonctions hépatique et/ou rénale doivent être effectuées chez les patients souffrant d'hépatopathie ou de néphropathie graves, afin de surveiller les effets du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables des comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) sont semblables à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de la classe de médicaments. La dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central comptent au nombre des risques les plus importants posés par les opioïdes, tout comme, dans une moindre mesure, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

Les réactions indésirables des comprimés d'acétaminophène et de phosphate de codéine observées le plus souvent sont la somnolence, la sensation de tête légère, les étourdissements, la sédation, l'essoufflement, les nausées et les vomissements. Ces réactions semblent affecter davantage les patients ambulatoires que ceux qui ne le sont pas. Certaines d'entre elles peuvent s'atténuer si le patient se couche. Les autres effets indésirables comprennent les réactions allergiques, l'euphorie, la dysphorie, la constipation, les douleurs abdominales, le prurit, les éruptions cutanées, la thrombocytopenie, la sécheresse de la bouche, l'hyperhidrose, la somnolence et l'agranulocytose. La fréquence et la gravité des malaises gastro-intestinaux sont moins importantes avec ce médicament qu'avec les salicylates.

L'irritation gastro-intestinale classique associée à l'acide acétylsalicylique (AAS) et aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ne se produit pas avec l'acétaminophène. Rares, les réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester par des éruptions cutanées ou de l'urticaire.

De rares cas de réaction croisée ont été signalés chez des personnes sensibles à l'AAS. En cas de présomption d'hypersensibilité, il faut interrompre l'administration du médicament.

Sédation : La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, particulièrement chez les patients n'ayant jamais pris d'agents appartenant à cette classe. Dans bien des cas, elle peut être partiellement attribuable à la fatigue prolongée causée par une douleur persistante. La plupart des patients en viennent à tolérer les effets sédatifs des opioïdes en l'espace de 3 à 5 jours, et, si ces effets ne sont pas marqués, ils ne nécessitent aucun traitement; il suffit de rassurer le patient. En présence d'une sédation excessive qui persiste au-delà de quelques jours, on doit réduire la dose de l'opioïde et explorer les autres causes possibles. Au nombre de celles-ci se trouvent la prise concomitante d'un dépresseur du SNC, le dysfonctionnement hépatique ou rénal, les métastases au cerveau, l'hypercalcémie et l'insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, il est possible de l'augmenter de nouveau avec précaution après 3 ou 4 jours si la douleur n'est manifestement pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être entraînés par une hypotension orthostatique, particulièrement chez les patients âgés ou affaiblis; le patient peut les soulager en s'allongeant.

Nausées et vomissements : Les nausées surviennent fréquemment lors de la mise en route d'un traitement par un analgésique opioïde. On croit qu'elles sont probablement attribuables à la stimulation de la zone chémoréceptrice réflexe ou du système vestibulaire, ou encore à une prolongation du temps de vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue avec la poursuite du traitement. Lors de l'instauration d'une analgésie par un opioïde dans les cas de douleur chronique, la prescription systématique d'un antiémétique en concomitance doit être envisagée. Chez les patients atteints de cancer, l'exploration des causes des nausées doit prendre en compte la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'extension de la tumeur au plexus cœliaque et l'emploi simultané de médicaments ayant des propriétés émétogènes comme sources possibles. Les nausées qui persistent malgré une réduction de la dose peuvent être attribuables à une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes comme l'anorexie, une satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement à long terme par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Presque tous les patients sont atteints de constipation lors d'un traitement prolongé par un opioïde. Chez certains d'entre eux, particulièrement les personnes âgées ou alitées, la constipation peut évoluer en fécalomes. Il est donc essentiel d'en avertir les patients et d'instaurer des mesures appropriées de prévention de la constipation dès le début du traitement prolongé par un opioïde. Celles-ci peuvent comprendre la prise d'un laxatif stimulant ou d'un émoullient fécal, au besoin. Comme les fécalomes peuvent prendre la forme d'une diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables observés après la commercialisation de la codéine, de l'acétaminophène ou de leur association sont énumérés ci-dessous par système, appareil ou organe. Les fréquences sont estimées à partir de déclarations spontanées et des données de vente.

Troubles gastro-intestinaux : (très rares) douleur abdominale, dyspepsie;
Troubles du système immunitaire : (très rares) réactions anaphylactiques, hypersensibilité;
Résultats d'examens : (très rares) hausse du taux des transaminases;
Troubles du système nerveux : (très rares) céphalées, sédation;
Troubles psychiatriques : (très rares) agitation, dépendance, syndrome de sevrage, humeur euphorique;
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : (très rares) bronchospasme, dyspnée, dépression respiratoire;
Troubles vasculaires : (très rares) bouffées vasomotrices;
Atteintes cutanées et sous-cutanées : (très rares) œdème angioneurotique, dermatite, érythème pigmenté fixe, prurit, éruption cutanée, urticaire

Déficit androgénique : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut avoir un effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique et ainsi entraîner un déficit androgénique pouvant se manifester de diverses façons (faible libido, impuissance, dysfonction érectile, aménorrhée, infertilité). On ignore s'il existe un lien de cause à effet entre les opioïdes et les manifestations cliniques de l'hypogonadisme, puisque jusqu'à présent, les divers facteurs (médicaux, physiques, comportementaux et psychologiques) susceptibles d'agir sur les taux d'hormones produites par les gonades n'ont pas été rigoureusement pris en compte dans les études. La présence de symptômes de déficit androgénique commande des analyses de laboratoire. Il faut aviser le patient de consulter immédiatement un médecin s'ils observent l'apparition de l'un de ces symptômes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Interactions avec des benzodiazépines et d'autres dépresseurs du SNC : En raison d'un effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs-hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, myorelaxants, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. Il faut réserver l'utilisation concomitante de TEVA-LENOLTEC N° 4 avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC pour les patients chez qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates. Il faut administrer la plus faible dose possible durant la période la plus courte possible. Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes de dépression respiratoire et de sédation (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec des dépresseurs du SNC [y compris les benzodiazépines et l'alcool], et Perturbation psychomotrice*). Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 ne doivent pas être pris avec de l'alcool, car l'utilisation concomitante de ces produits est susceptible d'accroître le risque d'effets indésirables dangereux.

Médicaments qui augmentent le risque de syndrome sérotoninergique :

L'administration concomitante de codéine et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSN), un antidépresseur tricyclique (ATC), un triptan, un antagoniste des

récepteurs 5-HT₃, un médicament qui affecte le système de neurotransmetteurs sérotoninergiques (p. ex. mirtazapine, trazodone, tramadol) ou un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (comme ceux utilisés pour le traitement des troubles psychiatriques ou comme d'autres, tels le bleu de méthylène intraveineux et le linézolide), peut entraîner un syndrome sérotoninergique, lequel est une affection susceptible de menacer le pronostic vital (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Inhibiteurs du CYP2D6 : L'effet analgésique de la codéine dépendrait de son O-déméthylation, catalysée par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P₄₅₀, qui engendre la formation de la morphine, son métabolite actif, bien qu'on ait cité d'autres mécanismes. Une interaction avec la quinidine, la méthadone et la paroxétine (inhibiteurs du CYP2D6) qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de morphine a été décrite. Cette diminution aurait le potentiel de réduire l'effet analgésique de la codéine.

Dérivés coumariniques : On a parfois observé une hausse inattendue du RNI lors de l'utilisation concomitante d'anticoagulants coumariniques et de doses régulières d'acétaminophène. Le médecin devrait être au fait de cette interaction possible et surveiller attentivement le RNI des patients chez qui il instaure ce traitement. De nombreux facteurs, y compris le régime alimentaire, les médicaments et les conditions environnementales et physiques peuvent modifier la façon dont un patient répond à l'anticoagulothérapie. Plusieurs rapports laissent entendre que l'acétaminophène pourrait causer une hyperprothrombinémie (augmentation du RNI ou du temps de prothrombine) lorsqu'il est administré en association avec des dérivés de la coumarine. Dans le cadre d'autres études, on n'a signalé aucun changement dans le temps de prothrombine. Bien que les changements rapportés aient été habituellement d'une signification clinique restreinte, on devrait procéder à une évaluation périodique du temps de prothrombine lors de l'administration concomitante de ces agents.

Il est important de surveiller la réponse du patient à l'anticoagulothérapie en faisant des évaluations supplémentaires du RNI ou du temps de prothrombine dans la période qui suit immédiatement le congé de l'hôpital ou lors de l'instauration, de l'arrêt ou de la prise régulière d'autres médicaments.

Flucloxacilline : Une acidose métabolique à trou anionique élevé résultant de l'accumulation d'acide pyroglutamique (5-oxoprolinémie) a été signalée avec l'utilisation concomitante de doses thérapeutiques de paracétamol et de flucloxacilline. Les patients les plus à risque sont les femmes âgées atteintes d'une maladie sous-jacente comme un sepsis, une anomalie de la fonction rénale ou une malnutrition. L'état de la plupart des patients s'améliore après l'arrêt d'un ou des deux médicaments. Les patients qui prennent l'antibiotique flucloxacilline doivent demander l'avis de leur professionnel de la santé avant de prendre TEVA-LENOLTEC N° 4.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

La codéine peut augmenter le taux d'amylase sérique.

L'acétaminophène peut donner lieu à des résultats faussement positifs lors de la recherche d'une augmentation des taux d'acide 5-hydroxy-indole-acétique urinaire.

Interactions médicament-mode de vie

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (*voir MISES EN GARDE ET*

PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 ne doivent être utilisés 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).

Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 doivent être avalés entiers. Si les comprimés sont coupés, cassés, écrasés, mâchés ou dissous, ce médicament peut avoir des effets indésirables graves, dont la mort (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

En cas de douleur aiguë, on recommande d'utiliser TEVA-LENOLTEC N° 4 pendant tout au plus 5 jours, et d'administrer la plus faible dose nécessaire à l'obtention d'un soulagement satisfaisant. En cas de fièvre, on recommande d'utiliser TEVA-LENOLTEC N° 4 pendant tout au plus 3 jours, et d'administrer la plus faible dose nécessaire à l'obtention d'un soulagement satisfaisant.

Toutes les doses d'opioïdes sont associées à un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente avec des doses élevées. Pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse hors du contexte des soins palliatifs, la dose recommandée de TEVA-LENOLTEC N° 4 ne doit pas excéder 6 comprimés; la posologie quotidienne maximale est équivalente à 360 mg de codéine (équivalent de 54 mg de morphine). Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire TEVA-LENOLTEC N° 4, car la probabilité d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur ainsi que du niveau de tolérance du patient. De plus, il faut évaluer systématiquement l'intensité de la douleur pour établir la dose la plus adéquate et déterminer s'il faut poursuivre l'administration de TEVA-LENOLTEC N° 4 (*voir* Dose recommandée et ajustement posologique *ci-après*).

Considérations posologiques

On doit utiliser les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) avec prudence dans les 12 heures qui précèdent une intervention chirurgicale et dans les 12 à 24 heures qui la suivent (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Considérations périopératoires**).

Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 ne sont pas indiqués pour l'administration par voie rectale.

Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 peuvent être pris avec ou sans aliments, avec un verre d'eau.

L'emploi des comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

La codéine, y compris TEVA-LENOLTEC N° 4, doit être prescrite à la plus faible dose efficace, durant la plus courte période possible. Les doses sont administrées en fonction des besoins,

toutes les 4 à 6 heures, et non à des intervalles préétablis.

Ne pas administrer en concomitance avec d'autres produits contenant de l'acétaminophène.

Ne pas dépasser la dose maximale recommandée de TEVA-LENOLTEC N° 4. Le surdosage peut entraîner des **lésions hépatiques graves, voire mortelles** (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients atteints d'insuffisance hépatique*).

La posologie doit être ajustée en fonction de l'intensité de la douleur et de la réponse du patient. Il faut toutefois garder à l'esprit qu'avec l'usage, le patient peut devenir tolérant à la codéine, et que les effets indésirables sont liés à la dose. L'administration de doses pour adulte supérieures à 60 mg de codéine ne soulage pas davantage la douleur, mais prolonge simplement l'analgésie et est associée à une augmentation considérable de la fréquence des effets indésirables.

Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 se prennent par voie orale.

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes

Comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 :

Prendre 1 comprimé toutes les 4 à 6 heures au besoin, sans toutefois dépasser 6 comprimés par période de 24 heures.

Selon les directives posologiques, l'ordonnance devrait préciser le nombre de comprimés par dose ainsi que le nombre de comprimés à ne pas dépasser par période de 24 heures.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Patients atteints d'insuffisance rénale :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Personnes âgées :

Des cas de dépression respiratoire ont été signalés chez des personnes âgées qui ne présentaient pas de tolérance aux opioïdes ou qui prenaient d'autres agents entraînant un risque de dépression respiratoire et chez qui le traitement a été entrepris à une dose élevée. Le traitement par TEVA-LENOLTEC N° 4 doit être mis en route à une dose faible, qui doit être augmentée graduellement jusqu'à l'obtention des effets souhaités (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Ajustement posologique :

L'ajustement de la dose est la clé du succès du traitement par les analgésiques opioïdes.

L'optimisation de la dose en fonction de la douleur ressentie par le patient devrait viser l'administration de la plus faible dose permettant d'atteindre l'objectif thérapeutique global, soit d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets indésirables acceptables.

L'ajustement de la dose doit être fondé sur la réponse clinique du patient.

Ajustement ou réduction de la dose :

L'administration prolongée d'opioïdes, y compris TEVA-LENOLTEC N° 4, tend à entraîner une dépendance physique, accompagnée ou non de dépendance psychologique. Des symptômes de sevrage pourraient survenir après l'arrêt soudain du traitement. Ces symptômes comprennent les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements.

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. Les symptômes sont généralement légers chez les patients traités de façon appropriée par des analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). La diminution graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient et effectuée sous surveillance médicale.

Il faut indiquer au patient que la réduction de la dose ou l'arrêt des opioïdes diminue sa tolérance à ces médicaments. Si le traitement doit être repris, le patient doit commencer par la dose la plus faible et recevoir une dose graduellement croissante afin d'éviter le surdosage.

Mise au rebut

Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 doivent être gardés dans un lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, durant et après leur utilisation. Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 ne doivent pas être utilisés devant des enfants, car ceux-ci pourraient reproduire le geste.

On ne doit jamais jeter les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament. Les quantités inutilisées ou périmées de TEVA-LENOLTEC N° 4 doivent être éliminées de façon adéquate dès qu'elles ne sont plus nécessaires pour éviter que d'autres personnes, y compris les enfants et les animaux de compagnie, ne soient exposés accidentellement au médicament. 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 un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue et en quantité normale.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage soupçonné, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Acétaminophène :

Troubles hépatobiliaires : Si une préparation d'acétaminophène à libération prolongée est en cause, ou si l'on ne connaît pas la forme pharmaceutique avec exactitude, on recommande de déterminer d'abord les concentrations plasmatiques d'acétaminophène 4 à 6 heures après le dosage initial, car les taux continueront à augmenter en raison de la préparation à libération prolongée, ce qui pourrait avoir une incidence sur les décisions thérapeutiques.

Chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans), une hépatotoxicité peut survenir après l'ingestion de 7,5 à 10 g ou plus sur une période de 8 heures ou moins. Les cas de décès sont peu fréquents (moins de 3 à 4 % des cas non traités) et ont été rarement signalés dans des cas de surdoses de moins de 15 g. Chez les enfants (âgés de moins de 12 ans), un surdosage aigu de moins de 150 mg/kg n'a pas été associé à une hépatotoxicité. Les symptômes se manifestant rapidement après un surdosage potentiellement hépatotoxique peuvent comprendre l'anorexie, les nausées, les vomissements, la diaphorèse, la pâleur et le malaise général. Après l'ingestion d'une dose excessive, il peut s'écouler de 48 à 72 heures avant que des signes cliniques et biochimiques d'hépatotoxicité ne se manifestent.

Chez les jeunes enfants, les cas de toxicité grave ou fatale se sont révélés extrêmement rares après un surdosage aigu d'acétaminophène, probablement en raison de différences dans la manière dont ces patients métabolisent le médicament.

Symptômes : Le tableau 1 présente les événements cliniques qui ont été associés à une surdose d'acétaminophène. Du point de vue d'un surdosage, ils sont considérés comme prévisibles et comprennent des décès dus à une insuffisance hépatique fulminante ou à ses séquelles.

Tableau 1 – Effets indésirables du médicament observés dans les cas de surdosage d'acétaminophène

Troubles métaboliques et nutritionnels :

Diminution de l'appétit

Affections gastro-intestinales :

Vomissements, nausées, gêne abdominale

Affections hépatobiliaires :

Nécrose hépatique, insuffisance hépatique aiguë, ictère, hépatomégalie, sensibilité du foie au toucher

Troubles généraux et anomalies au point d'administration :

Pâleur, hyperhidrose, malaise

Épreuves de laboratoire :

Augmentation de la bilirubinémie, des taux d'enzymes hépatiques, du RNI, du temps de prothrombine, de la concentration sanguine de phosphore, du taux sanguin d'acide lactique

Le tableau 2 présente les événements cliniques qui constituent des séquelles d'une insuffisance hépatique aiguë et peuvent être mortels. Si ces événements surviennent en cas d'insuffisance hépatique aiguë associée à un surdosage d'acétaminophène (adultes et adolescents ≥ 12 ans : $> 7,5$ g en 8 heures; enfants < 12 ans : > 150 mg/kg en 8 heures), ils sont considérés comme prévus.

Tableau 2 – Séquelles prévues d'une insuffisance hépatique aiguë associée à un surdosage d'acétaminophène

Infections et infestations :

Sepsie, infection fongique, infection bactérienne

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Coagulation intravasculaire disséminée, coagulopathie, thrombocytopénie

Troubles métaboliques et nutritionnels :

Hypoglycémie, hypophosphatémie, acidose métabolique, acidose lactique

Affections du système nerveux :

Coma (par suite d'un surdosage massif d'acétaminophène ou d'un surdosage causé par la prise de plusieurs médicaments), encéphalopathie, œdème cérébral

Affections cardiaques :

Cardiomyopathie

Affections vasculaires :

Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Insuffisance respiratoire

Troubles gastro-intestinaux :

Pancréatite, hémorragie gastro-intestinale

Troubles rénaux et urinaires :

Insuffisance rénale aiguë

Troubles généraux et anomalies au point d'administration :

Syndrome de défaillance multiviscérale

Troubles hématologiques et lymphatiques : Anémie hémolytique (chez les patients ayant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase [G6PD]) : Des cas d'hémolyse ont été signalés par suite d'un surdosage d'acétaminophène chez des patients présentant une carence en G6PD.

Toxidrome typique : Le surdosage d'acétaminophène, s'il est important, peut entraîner une hépatotoxicité potentiellement mortelle. Le médecin doit être conscient du fait qu'il n'y a pas de signes précoces pathognomoniques du surdosage; aussi doit-il toujours garder un fort degré de suspicion clinique.

Étant donné que l'acétaminophène est très facile à obtenir, cet agent est souvent en cause dans les cas de surdosage, soit seul, soit avec d'autres agents. Le médecin ne doit donc pas hésiter à en rechercher la présence dans le sérum des patients. Une intoxication aiguë peut être à prévoir après l'ingestion d'une dose unique si le surdosage dépasse 150 mg/kg. Les personnes atteintes d'alcoolisme chronique, les personnes cachectiques et celles qui prennent des agents pharmacologiques qui induisent les enzymes microsomiales hépatiques (CYP450) peuvent être

exposées au surdosage même à des doses plus faibles. De rares cas d'intoxication chronique ont été signalés chez des personnes ayant pris des doses quotidiennes d'acétaminophène supérieures à 150 mg/kg pendant plusieurs jours.

Antidote électif : La N-acétylcystéine (NAC), administrée par voie intraveineuse ou orale, est connue pour être un antidote hautement efficace dans les cas d'empoisonnement par l'acétaminophène. Elle est particulièrement efficace si son administration a lieu dans les 8 heures suivant un surdosage important, mais des comptes rendus font état de bienfaits même lorsque le traitement est amorcé bien au-delà de cette période. Il est toutefois impératif d'administrer l'antidote le plus tôt possible après l'intoxication aiguë si l'on désire retirer tous les bienfaits des effets protecteurs de l'antidote.

Traitement : En cas de surdosage possible d'acétaminophène, le traitement doit commencer immédiatement et comprendre une décontamination appropriée du tractus gastro-intestinal, l'administration d'un traitement de soutien approprié, l'estimation des concentrations sériques d'acétaminophène en fonction du temps depuis le surdosage au moyen du nomogramme de Matthew-Rumack, l'administration de NAC en temps opportun, au besoin, ainsi qu'un suivi approprié. Les médecins qui ne sont pas familiers avec le traitement courant du surdosage d'acétaminophène devraient consulter un centre antipoison dans les plus brefs délais, car tout retard dans l'amorce du traitement du surdosage peut mettre en péril les chances de rétablissement du patient.

Codéine

Symptômes : Les risques associés à un surdosage de codéine comprennent l'asthénie, l'arrêt cardiorespiratoire, l'œdème du cerveau, le coma, l'état confusionnel, les crises convulsives, la pharmacodépendance, la fatigue, l'hypotension, l'hypoxie, l'iléus, le myosis, l'insuffisance rénale, la dépression et l'insuffisance respiratoires, la stupeur, les vomissements et le syndrome de sevrage.

Toxidrome typique : Narcotiques/opiacés.

Antidote électif : Chlorhydrate de naloxone.

Traitement : Stabiliser le patient (principe de l'ABC), amorcer les manœuvres appropriées pour décontaminer le tractus GI, commencer le traitement de soutien et administrer un antidote au besoin (voir la monographie de produit du fabricant). Consulter le centre antipoison régional pour connaître les modalités courantes du traitement et assurer un suivi approprié.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) associent les effets analgésiques de la codéine aux effets de l'acétaminophène.

Pharmacodynamie

Système nerveux central :

La codéine entraîne une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une baisse de l'aptitude des

centres du tronc cérébral à répondre aux augmentations de tension du CO₂ et à la stimulation électrique.

La codéine a un effet dépresseur sur le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux dans le bulbe rachidien. Des effets antitussifs peuvent se manifester avec des doses inférieures à celles qui sont généralement requises pour obtenir l'analgésie.

La codéine entraîne le myosis, même dans le noir complet. Le myosis extrême est un signe de surdose d'opioïdes, mais il n'est pas pathognomonique (par exemple, les lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires). Plutôt qu'un myosis, on peut observer une mydriase marquée accompagnée d'une hypoxie dans un contexte de surdose de codéine.

Voies gastro-intestinales et autres muscles lisses :

La 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, tandis que le tonus peut augmenter jusqu'au spasme, entraînant la constipation. Les autres effets liés aux opioïdes peuvent comprendre une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, un spasme du sphincter d'Oddi et des élévations passagères de la concentration sérique d'amylase.

Appareil cardiovasculaire :

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

Système endocrinien :

Les opioïdes peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophysio-surrénalien ou hypothalamo-hypophysio-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 et des symptômes cliniques 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 cette observation est inconnue.

Pharmacocinétique

Absorption

L'acétaminophène et le phosphate de codéine sont tous les deux bien absorbés par voie orale.

Après l'administration orale d'acétaminophène en association avec la codéine, les deux médicaments sont absorbés rapidement, si bien que les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moins de 60 minutes. L'administration de deux comprimés de

300 mg d'acétaminophène, 15 mg de caféine et 30 mg de phosphate de codéine fournit 600 mg d'acétaminophène, donnant lieu à une concentration plasmatique maximale de 6,25 mcg/mL après 40 minutes, et 60 mg de phosphate de codéine, donnant lieu à une concentration plasmatique maximale de 150 ng/mL, après 60 minutes.

Distribution

L'acétaminophène se distribue dans la plupart des tissus de l'organisme.

Métabolisme

L'acétaminophène est métabolisé principalement dans le foie.

Le métabolisme de l'acétaminophène et de la codéine est relativement rapide et les principaux métabolites sont éliminés dans l'urine sous forme glycuconjuguée.

Une fois absorbée, la codéine subit un métabolisme complexe par les isoenzymes 2D6 (CYP2D6) et 3A4 (CYP3A4) du cytochrome P₄₅₀. Les métabolites subissent ensuite une glucuronidation par l'isoenzyme UDP-glucuronosyltransférase-2B7 (UGT2B7) pour former les métabolites 3- et 6-glucuronides qui sont éliminés dans l'urine. Environ 10 % de la codéine absorbée est métabolisée en morphine et en morphine 6-glucuronide, qui sont équipotentes et la principale source des effets analgésiques de la codéine.

CYP2D6 et UGT2B7 sont connues pour avoir un polymorphisme génétique. Pour la CYP2D6, le polymorphisme génétique résulte en des métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides et ultra rapides. Pour l'UGT2B7, un polymorphisme à un seul nucléotide dans sa séquence codante (UGT2B7*2) augmente l'activité du produit génique. L'augmentation peut être encore plus accrue chez les individus homozygotes UGT2B7*2. On estime que 25,3 % des populations de race blanche sont homozygotes UGT2B7*2 et que 1,4 % de ces personnes sont à la fois porteuses du génotype UGT2B7*2 et des métaboliseurs ultrarapides CYP2D6 (fourchette entre 0,25 et 2,5 %).

Excrétion

La demi-vie d'élimination plasmatique (t_{1/2}) de l'acétaminophène et de la codéine est respectivement de 1,5 à 3 h et de 1,5 à 4 h. Moins de 1 % de la dose de codéine et moins de 4 % de la dose d'acétaminophène sont excrétés tels quels dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Il n'est pas recommandé d'utiliser TEVA-LENOLTEC N° 4 chez les patients âgés de plus de 12 ans et de moins de 18 ans. Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 contiennent de la codéine et ne doivent donc pas être administrés aux enfants de moins de 12 ans (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 : Garder le flacon fermé hermétiquement. Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Ne pas employer si le manchon d'inviolabilité est endommagé.

Ranger hors de la vue et de la portée des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 : Un comprimé biplan à bords biseautés de forme ronde et de couleur blanche, uni d'un côté et portant la marque gravée « TEC 4 » de l'autre contient 300 mg d'acétaminophène et 30 mg de phosphate de codéine. Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium. Exempt de gluten et de parabène. Énergie : 0,118 kcal. Offerts en flacons de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

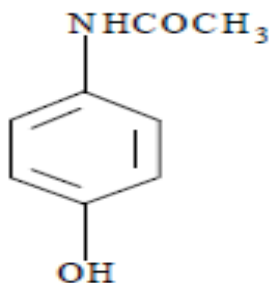
Dénomination commune : Acétaminophène

Dénomination systématique : N-(4-Hydroxyphényl) acétamide ou 4'-Hydroxyacétanilide

Formule moléculaire : C₈H₉NO₂

Masse moléculaire : 151,2 g/mol

Formule développée :



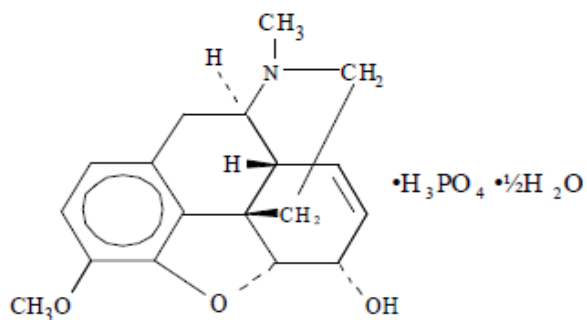
Dénomination commune : Phosphate de codéine

Dénomination systématique : Phosphate de (5 α ,6 α)-7,8-didéhydro-4,5-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-ol hémihydraté (1:1)

Formule moléculaire : C₁₈H₂₁NO₃•H₃PO₄•½H₂O

Masse moléculaire : 406,4 g/mol

Formule développée :



RÉFÉRENCE

Monographie de ^NTYLENOL[®] avec codéine No. 4 par Janssen Inc., numéro de contrôle : 2258440, date de révision : 7 décembre 2021.

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

N^o TEVA-LENOLTEC N^o 4

300 mg d'acétaminophène et 60 mg de phosphate de codéine

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-LENOLTEC N^o 4**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-LENOLTEC N^o 4**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous utilisez les comprimés TEVA-LENOLTEC N^o 4 comme ils vous ont été prescrits, vous courez un risque de dépendance aux opioïdes ou d'emploi abusif ou détourné de ces médicaments qui pourrait entraîner une surdose et la mort.**
- **Les comprimés TEVA-LENOLTEC N^o 4 doivent être avalés entiers. Il ne faut pas les couper, les casser, les écraser, les mâcher, ni les dissoudre. De telles pratiques sont dangereuses; elles peuvent causer la mort ou vous nuire gravement.**
- **En prenant TEVA-LENOLTEC N^o 4, vous pourriez éprouver des problèmes respiratoires qui pourraient mettre votre vie en danger, particulièrement si vous ne le prenez pas selon les directives de votre médecin. Les bébés dont la mère prend des opioïdes durant l'allaitement ou en a pris pendant la grossesse sont à risque de problèmes respiratoires potentiellement mortels.**
- **Ne donnez TEVA-LENOLTEC N^o 4 à aucune autre personne. Elle pourrait en mourir. Même une seule dose de TEVA-LENOLTEC N^o 4 prise par une personne à qui ce médicament n'a pas été prescrit peut entraîner une surdose mortelle. C'est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Si vous prenez TEVA-LENOLTEC N^o 4 pendant que vous êtes enceinte, que ce soit pendant une courte ou une longue période et peu importe la dose, votre bébé peut présenter à sa naissance des symptômes de sevrage qui pourraient mettre sa vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent sa naissance et pendant une période allant jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Obtenez immédiatement une aide médicale pour votre enfant s'il présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :**
 - **respiration anormale (faible, difficile ou rapide);**
 - **pleurs particulièrement difficiles à calmer;**
 - **tremblements;**
 - **selles abondantes, éternuements, bâillements ou vomissements fréquents ou fièvre.**

- **La prise TEVA-LENOLTEC N° 4 avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer une somnolence extrême, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.**

À quoi TEVA-LENOLTEC N° 4 sert-il?

- soulagement à court terme de la douleur légère ou modérée.

Les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 ne doivent pas être pris pendant plus de 5 jours pour le traitement de la douleur ou pendant plus de 3 jours pour le traitement de la fièvre, sauf sur avis du médecin.

Comment TEVA-LENOLTEC N° 4 agit-il?

TEVA-LENOLTEC N° 4 est un antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelés opioïdes. Il atténue la douleur en agissant sur certains neurones de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients de TEVA-LENOLTEC N° 4?

Ingrédients médicinaux : acétaminophène et phosphate de codéine.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

TEVA-LENOLTEC N° 4 est offert dans la forme pharmaceutique suivante :

TEVA-LENOLTEC N° 4 : comprimés à 300 mg d'acétaminophène et 30 mg de phosphate de codéine.

Vous ne devez pas prendre TEVA-LENOLTEC N° 4 si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergiques à l'acétaminophène, à la codéine ou à tout autre ingrédient de **TEVA-LENOLTEC N° 4**;
- vous pouvez soulager votre douleur par l'usage occasionnel d'autres médicaments antidouleurs, y compris ceux qui sont vendus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme grave, avez de la difficulté à respirer ou présentez d'autres problèmes respiratoires;
- vous avez des problèmes cardiaques;
- vous avez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous avez subi une blessure à la tête;
- vous présentez un risque de convulsions;
- vous êtes alcoolique;
- vous prenez ou avez pris dans les 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) comme le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline;
- vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale prévue;
- vous êtes en train d'accoucher (période de travail);
- vous allaitez;

- vous avez moins de 18 ans et avez récemment subi une intervention chirurgicale qui visait à retirer vos amygdales ou vos végétations adénoïdes parce que votre respiration s'interrompait fréquemment durant votre sommeil;
- vous avez un problème grave au foie ou aux reins;
- vous avez une respiration lente ou superficielle, des taux élevés de dioxyde de carbone dans le sang ou une affection appelée « cœur pulmonaire » dans laquelle une partie du cœur est anormalement grosse ou ne fonctionne pas correctement en raison d'une tension artérielle élevée dans les poumons;
- vous transformez la codéine en son métabolite actif de manière plus rapide et plus complète que les autres personnes (voir *Métaboliseurs ultrarapides de la codéine*);
- vous êtes âgés de moins de 12 ans.

Avant de prendre TEVA-LENOLTEC N° 4, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des antécédents d'emploi abusif de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- vous êtes atteint d'une maladie grave des reins, du foie ou des poumons;
- vous faites de l'hypotension (basse pression);
- vous souffrez actuellement ou avez souffert de dépression;
- vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- vous avez des problèmes de thyroïde ou de prostate, ou des problèmes aux glandes surrénales;
- vous avez de la difficulté à uriner;
- vous avez ou avez déjà eu des hallucinations ou d'autres problèmes graves de santé mentale;
- vous présentez des symptômes de réaction allergique tels que respiration sifflante, éruptions cutanées ou démangeaisons;
- vous avez la sensation d'être sous sédation ou somnolent, êtes confus ou avez une respiration lente et superficielle;
- vous avez une rougeur ou une enflure dans une zone douloureuse, si les symptômes ne s'améliorent pas ou empirent, ou si de nouveaux symptômes apparaissent comme une fièvre élevée, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une respiration sifflante ou un mal de tête persistant;
- vous avez une douleur qui dure depuis plus de 5 jours ou de la fièvre depuis plus de 3 jours;
- Vous êtes âgé de moins de 18 ans et avez des problèmes respiratoires;
- vous avez de la difficulté à respirer, de l'asthme ou une maladie pulmonaire chronique;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous souffrez de migraines;
- vous êtes âgé ou invalide;
- vous prenez des tranquillisants, des sédatifs, des antihistaminiques sédatifs ou d'autres dépresseurs, des salicylates, d'autres médicaments contre la douleur ou la fièvre ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- vous prenez ou prévoyez prendre un médicament sérotoninergique, ou si vous n'êtes pas

certain si les médicaments que vous prenez (p. ex. antidépresseurs, antimigraineux) sont des agents sérotoninergiques.

Autres mises en garde pertinentes

Métaboliseurs ultrarapides de la codéine

Certaines personnes transforment la codéine de manière plus rapide et plus complète que d'autres. Cette transformation rapide dans l'organisme a comme résultat des concentrations de médicament plus élevées que prévues. Même aux doses recommandées, chez ces personnes qui sont des métaboliseurs ultrarapides, la codéine peut avoir un effet sur la respiration mettant la vie en danger ou entraînant la mort. Ces personnes peuvent aussi présenter des symptômes de surdose, tels que somnolence extrême, confusion ou respiration superficielle.

Toxicomanie, dépendance et tolérance

Comme avec tout opioïde, si vous prenez TEVA-LENOLTEC N° 4 pendant une longue période de temps, une dépendance mentale et physique peut survenir. La codéine peut également causer une toxicomanie. Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Si vous prenez des opioïdes pendant une longue période de temps, vous pourriez développer une tolérance. Cela signifie que vous pourriez avoir besoin de doses plus élevées de TEVA-LENOLTEC N° 4 pour obtenir le même degré de soulagement. Il est important que vous discutiez avec votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de la toxicomanie, de la dépendance physique ou de la tolérance. Le professionnel de la santé doit exercer la même prudence lorsqu'il vous prescrit TEVA-LENOLTEC N° 4 que lorsqu'il prescrit d'autres opioïdes oraux. Il n'est pas recommandé de prendre ces médicaments pendant une longue période de temps.

Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens - Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité)

L'acétaminophène peut entraîner des réactions cutanées graves pouvant se propager à la bouche, aux lèvres, au visage, aux mains, au tronc, aux bras et aux jambes. Cette affection peut mettre la vie en danger. Arrêtez de prendre TEVA-LENOLTEC N° 4 et contactez immédiatement votre professionnel de la santé si vous développez une éruption cutanée durant le traitement (*voir le tableau Effets secondaires graves et mesure à prendre, ci-dessous*).

Atteinte du foie

Prendre de l'acétaminophène à des doses plus élevées que celles recommandées peut entraîner une atteinte du foie, y compris un risque de maladie grave du foie et de décès. Ne pas dépasser la dose maximale quotidienne recommandée d'acétaminophène, en tenant compte de toutes les voies d'administration (intraveineuse, orale et rectale) et de tous les produits contenant de l'acétaminophène (gouttes/solutions orales, sirop, comprimés, capsules, suppositoires, etc.).

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : TEVA-LENOLTEC N° 4 ne doit pas être utilisé durant la grossesse, l'allaitement, le travail ou l'accouchement, car les opioïdes peuvent être transmis au fœtus ou au bébé allaité. En pareil cas, TEVA-LENOLTEC N° 4 pourrait causer des problèmes respiratoires potentiellement mortels chez l'enfant à naître ou le nourrisson.

Si vous êtes enceinte, votre médecin déterminera si les bienfaits liés à l'utilisation de TEVA-LENOLTEC N° 4 l'emportent sur les risques pour l'enfant à naître. De plus, si vous êtes enceinte et que vous prenez TEVA-LENOLTEC N° 4, il est important que vous n'arrêtiez pas de prendre le

médicament d'un seul coup. Votre médecin vous montrera comment vous y prendre et surveillera l'arrêt graduel de la prise de TEVA-LENOLTEC N° 4, mesure qui pourrait contribuer à éviter de graves torts chez l'enfant à naître.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Évitez de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière avant de connaître les effets de TEVA-LENOLTEC N° 4 sur vous.

TEVA-LENOLTEC N° 4 peut causer :

- de la somnolence;
- des étourdissements;
- des vertiges.

Ceux-ci surviennent habituellement après la première dose ou une augmentation de la dose.

Syndrome sérotoninergique : TEVA-LENOLTEC No. 4 peut causer un syndrome sérotoninergique, une réaction rare, mais potentiellement mortelle. Ce syndrome peut modifier de façon importante le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pourriez présenter un syndrome sérotoninergique si vous prenez TEVA-LENOLTEC No. 4 en association avec certains antidépresseurs ou antimigraineux.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont notamment les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements;
- secousses, tremblements ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de la coordination;
- rythme cardiaque rapide, changement dans la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changement d'humeur, inconscience et coma.

Apnée du sommeil : Les opioïdes peuvent causer un problème appelé apnée du sommeil (arrêt de la respiration de temps en temps pendant le sommeil). Si vous avez déjà eu une apnée du sommeil ou si une personne de votre entourage a remarqué que vous vous arrêtez de respirer de temps en temps pendant votre sommeil, parlez-en à votre médecin.

Trouble de la grande surrénale : Il se pourrait qu'un trouble de la glande surrénale appelé insuffisance surrénale survienne. Le cas échéant, cela signifie que certaines hormones ne sont pas produites en quantités suffisantes par vos glandes surrénales. Vous pourriez alors éprouver des symptômes tels que :

- nausées et vomissements
- sensation de fatigue, de faiblesse ou d'étourdissement
- diminution de l'appétit

Le risque de problèmes de glande surrénale est plus élevé si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin pourrait faire des examens, vous donner un autre médicament, ou réduire graduellement votre dose de TEVA-LENOLTEC N° 4 jusqu'à ce que vous n'en preniez plus.

Aggravation de la douleur : Prendre des opioïdes pour soulager la douleur peut parfois avoir l'effet non intentionnel d'aggraver la douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes), même si la dose d'opioïde n'a pas changé ou a été augmentée. Cela peut également comprendre une sensation de douleur dans de nouvelles régions du corps ou une sensation de douleur causée par quelque chose qui ne causerait habituellement pas de douleur, comme par exemple ressentir une douleur

quand un vêtement touche la peau. Si vous remarquez de tels changements alors que vous prenez TEVA-LENOLTEC N° 4, informez-en votre médecin.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation prolongée d'opioïdes peut entraîner une diminution des taux d'hormones sexuelles et de la libido (désir sexuel), une dysfonction érectile ou l'infertilité.

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

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec TEVA-LENOLTEC N° 4 comprennent les suivants :

- l'alcool, y compris les médicaments avec ou sans ordonnance contenant de l'alcool. **Ne** buvez **pas** d'alcool durant votre traitement par TEVA-LENOLTEC N° 4. Cela peut entraîner les effets suivants :
 - somnolence
 - respiration anormalement lente ou faible
 - effets secondaires graves ou
 - surdose mortelle
- d'autres sédatifs pouvant accentuer la somnolence provoquée par TEVA-LENOLTEC N° 4;
- d'autres analgésiques opioïdes (utilisés contre la douleur);
- les anesthésiques généraux (utilisés lors d'une chirurgie);
- les benzodiazépines (médicaments utilisés pour vous aider à dormir ou à réduire l'anxiété);
- les antidépresseurs (contre la dépression ou les troubles de l'humeur). **Ne** prenez **pas** TEVA-LENOLTEC N° 4 si vous prenez actuellement un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ou si vous en avez pris dans les 14 derniers jours;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves comme la schizophrénie;
- les médicaments contre la migraine (comme les triptans);
- les antihistaminiques (médicaments contre les allergies);
- les antiémétiques (pour prévenir les vomissements);
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos;
- la warfarine (comme COUMADIN^{MD}) et d'autres anticoagulants (pour prévenir ou traiter les caillots sanguins);
- les antirétroviraux (pour traiter les infections causées par les virus);
- les antifongiques (pour traiter les infections causées par les champignons);
- les antibiotiques (pour traiter les infections bactériennes);
- certains médicaments contre les problèmes cardiaques (comme les bêtabloquants);
- le millepertuis.

Comment prendre TEVA-LENOLTEC N° 4 :

Utilisez la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible. Prenez le médicament uniquement lorsque vous en avez besoin et jamais plus souvent que toutes les 4 à

6 heures.

Ne prenez pas d'autres médicaments contenant de l'acétaminophène.

Ne dépassez pas la dose maximale recommandée. Une surdose peut entraîner une **atteinte du foie grave ou potentiellement mortelle**.

Avalez les comprimés entiers. Vous ne devez pas couper, casser, écraser, mâcher, ni dissoudre les comprimés. De telles pratiques sont dangereuses; elles peuvent causer la mort ou vous nuire gravement.

Dose de départ habituelle chez l'adulte

Comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 :

Votre médecin vous prescrira la dose la plus faible qui permet de soulager votre douleur ou votre fièvre. On recommande que vous ne preniez pas les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 pendant plus de 3 jours pour le traitement de la fièvre et pendant plus de 5 jours pour le traitement de la douleur, sauf sur l'avis d'un professionnel de la santé. Si vous devez prendre TEVA-LENOLTEC N° 4 sur une plus longue période, votre médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux pour réduire le risque d'effets indésirables et de surdose. La prise de doses plus élevées peut entraîner davantage d'effets secondaires et augmenter le risque de surdosage.

Prendre 1 comprimé toutes les 4 à 6 heures au besoin, sans toutefois dépasser 6 comprimés par période de 24 heures.

Votre médecin a choisi la dose que vous prenez en fonction de votre cas précis. Assurez-vous de suivre à la lettre les directives de votre médecin concernant la dose. Vous ne devez ni augmenter ni diminuer la dose que vous prenez sans en avoir parlé avec votre médecin.

Évaluez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin de prendre TEVA-LENOLTEC N° 4. Vous ne devez utiliser TEVA-LENOLTEC N° 4 que pour traiter le problème de santé pour lequel il vous a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou si vous présentez des effets secondaires qui découlent du traitement par TEVA-LENOLTEC N° 4, informez-en votre médecin sans tarder.

Arrêt du traitement

Si vous prenez TEVA-LENOLTEC N° 4 depuis quelques jours, vous ne devez pas cesser le traitement soudainement. Votre médecin surveillera votre état et vous guidera sur la façon d'arrêter lentement la prise de TEVA-LENOLTEC N° 4. Vous devez le faire de façon progressive afin d'éviter des symptômes incommodes comme :

- les courbatures;
- la diarrhée;
- la chair de poule;
- la perte d'appétit;

- les nausées;
- la nervosité ou l'agitation;
- l'écoulement nasal;
- les éternuements;
- les tremblements ou les frissons;
- les crampes à l'estomac;
- l'accélération du rythme cardiaque (tachycardie);
- les troubles du sommeil;
- l'augmentation inhabituelle de la transpiration;
- les palpitations cardiaques;
- la fièvre inexplicée;
- la faiblesse;
- les bâillements.

En réduisant la dose de votre traitement opioïde ou en arrêtant celui-ci, votre organisme deviendra moins accoutumé aux opioïdes. Si vous recommencez le traitement, vous devrez commencer par la dose la plus faible. Vous risquez de subir les effets d'un surdosage si vous recommencez à prendre la dernière dose que vous preniez avant d'arrêter lentement de prendre TEVA-LENOLTEC N° 4.

Renouvellement de votre ordonnance de TEVA-LENOLTEC N° 4 :

Vous devez obtenir de votre médecin une nouvelle ordonnance écrite chaque fois que vous serez à court de TEVA-LENOLTEC N° 4. Par conséquent, il est essentiel que vous communiquiez avec celui-ci avant la fin de l'ordonnance en cours.

Ne vous faites prescrire ce médicament que par le médecin responsable de votre traitement. Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances auprès d'autres médecins, à moins que vous ne changiez de médecin pour prendre en charge votre douleur.

Surdosage :

Une surdose peut entraîner une **atteinte du foie grave ou potentiellement mortelle**.

Si vous-même, ou une personne dont vous vous occupez, pensez avoir pris trop de TEVA-LENOLTEC N° 4, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Les signes de surdose comprennent :

- une respiration anormalement lente ou faible;
- des étourdissements;
- de la confusion;
- une somnolence extrême.

Dose oubliée :

Si vous avez omis de prendre une dose de **TEVA-LENOLTEC N° 4**, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas,

laissez tomber la dose oubliée et prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses de **TEVA-LENOLTEC N° 4** à la fois. Si vous oubliez de prendre plusieurs doses de suite, parlez à votre médecin avant de reprendre le traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEVA-LENOLTEC N° 4?

Lorsque vous prenez TEVA-LENOLTEC N° 4, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou perte d'appétit
- Sécheresse de la bouche
- Maux de tête
- Troubles de la vision
- Faiblesse ou mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation
- Diminution de la libido, impuissance (dysfonction érectile) ou infertilité

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien au sujet des moyens de prévenir la constipation lorsque vous amorcez un traitement par TEVA-LENOLTEC N° 4.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles mous/faible tonus musculaire, peau froide et moite.			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			✓
Réaction allergique : éruptions cutanées, 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 ou nausées.			✓
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit ou transpiration.		✓	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques.		✓	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement ou	✓		

sensation de tête légère.			
Syndrome sérotoninergique : agitation ou instabilité psychomotrice, perte du contrôle des muscles ou secousses musculaires, tremblements ou diarrhée.			✓
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité) : toute combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, rougeur, formation de cloques et desquamation (peau qui pèle) touchant la peau et/ou les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les parties génitales, ainsi que fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou douleurs articulaires, jaunissement de la peau ou des yeux ou urine foncée.			✓
TRÈS RARE			
Atteinte du foie: jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissements ou perte d'appétit.		✓	
Rougeur ou enflure d'une zone douloureuse, symptômes qui ne s'améliorent pas ou nouveaux symptômes		✓	

qui apparaissent, tels que fièvre, éruption cutanée, démangeaisons, respiration sifflante ou mal de tête persistant.			
--	--	--	--

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre médecin.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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 le flacon fermé hermétiquement. Conserver entre 15 °C à 30 °C, à l'abri de la lumière. Ne pas employer si le manchon d'inviolabilité est endommagé.
- **Veillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de TEVA-LENOLTEC N° 4 dans un endroit sûr pour prévenir le vol, l'emploi détourné ou une exposition accidentelle.**
- **Conservez TEVA-LENOLTEC N° 4 sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais de médicaments devant des enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de TEVA-LENOLTEC N° 4 par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

Mise au rebut

Ne jetez jamais les comprimés TEVA-LENOLTEC N° 4 dans les ordures ménagères, car les enfants ou les animaux de compagnie pourraient les trouver. Pour que le médicament soit éliminé de manière adéquate, il doit être rapporté à une pharmacie.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-LENOLTEC N° 4 :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Pour toute question ou préoccupation, veuillez contacter le fabricant, Teva Canada Limitée, à l'adresse www.tevacanada.com.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), en téléphonant au 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

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

Dernière révision : 25 mai 2022