RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE

[N] CODEINE 15

Comprimés de phosphate de codéine, USP
15 mg

[N] CODEINE 30

Comprimés de phosphate de codéine, USP
30 mg

Analgésique opioïde / Antitussif

LABORATOIRE RIVA INC.
660 Boul. Industriel
Blainville, Québec, Canada.
J7C 3V4
www.labriva.com

Date de révision :
27 février 2020

Numéro de contrôle : 236118

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS.....4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....5
EFFETS INDÉSIRABLES 15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 21
SURDOSAGE.....25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 26
CONSERVATION ET STABILITÉ.....27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 27

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....28
RÉFÉRENCES.....29

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS.....30

[N] CODEINE 15 and [N] CODEINE 30
Comprimés de phosphate de codéine, USP
Comprimés de 15 mg et 30 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés	Cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, lactose et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

CODEINE 15 et CODEINE 30 est indiqué pour le traitement symptomatique de douleurs légères à modérées de causes diverses, ainsi que pour la maîtrise des cas de toux non productive exténuante qui ne répondent pas aux antitussifs non opioïdes. CODEINE 15 et CODEINE 30 n'est pas indiqué comme analgésique à prendre au besoin (*prn*).

Personnes âgées (> 65 ans)

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

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de phosphate de codéine n'ont pas été étudiées chez les enfants. L'usage de CODEINE 15 et CODEINE 30 n'est donc pas recommandé chez les patients âgés entre 12 et 18 ans et son usage est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

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

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

<u>Contre la toux :</u>

CODEINE 15 et CODEINE 30 n'est pas indiqué pour le traitement de la toux chez les jeunes de moins de 18 ans, d'une part en raison du risque de toxicité opioïde dû à la biotransformation variable et imprévisible de la codéine en morphine, et d'autre part parce que les avantages du traitement symptomatique de la toux ne surpassent pas les risques qu'entraîne l'utilisation de la codéine chez ces patients (voir aussi **CONTRE-INDICATIONS;** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Restrictions d'emploi

En raison des risques d'accoutumance, d'abus et de mauvaise utilisation que comporte, même aux doses recommandées, l'usage des opioïdes, et compte tenu des risques plus importants de surdosage et de décès avec les préparations opioïdes à libération immédiate, CODEINE 15 et CODEINE 30 (phosphate de codéine) ne doit être utilisé que dans les cas où les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne sont pas en mesure de soulager adéquatement la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Accoutumance, abus et mauvaise utilisation

CODEINE 15 et CODEINE 30 peut entraîner une accoutumance aux opioïdes et faire l'objet d'abus et de mauvaise utilisation, d'où le risque de surdosage et de décès que l'on doit évaluer chez chaque patient avant de le prescrire. De plus, l'apparition de tels comportements ou état doit être surveillée régulièrement chez tous les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). CODEINE 15 et CODEINE 30 doit être conservé dans un endroit sûr, à l'abri du vol ou d'une mauvaise utilisation.

Dépression respiratoire potentiellement mortelle : SURDOSAGE

L'utilisation de CODEINE 15 et CODEINE 30 peut entraîner une dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou même mortelle. Les bébés exposés *in utero* ou par le lait maternel sont à risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle pendant l'accouchement ou l'allaitement. La survenue d'une telle dépression doit donc être surveillée de près, en particulier lorsque le traitement vient d'être amorcé ou que la dose de CODEINE 15 et CODEINE 30 vient d'être augmentée.

***Comprimés :* Les comprimés CODEINE 15 et CODEINE 30 doivent être avalés entiers, car le fait de les couper, de les briser, de les écraser, de les mâcher ou de les dissoudre pourrait entraîner de dangereux effets indésirables, dont la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les patients doivent en outre être avertis des dangers liés à l'utilisation des opioïdes, notamment du risque de surdosage mortel.**

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle de CODEINE 15 et CODEINE 30, même s'il ne s'agit que d'une seule dose, peut donner lieu à un surdosage mortel de phosphate de codéine, en particulier chez les enfants (pour connaître les directives d'élimination appropriée de ce médicament, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'utilisation prolongée de CODEINE 15 et CODEINE 30 durant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage néonatal potentiellement mortel chez le nourrisson

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

Comme elle est susceptible d'entraîner de dangereux effets additifs causant des blessures graves ou le décès, l'ingestion concomitante d'alcool et de CODEINE 15 et CODEINE 30 doit être évitée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques découlant de 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 la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

- **L'utilisation concomitante de CODEINE 15 et CODEINE 30 et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC ne doit se faire que dans les cas où les autres options thérapeutiques sont inefficaces.**
- **Restreindre la posologie et la durée du traitement concomitant au minimum requis.**

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

Généralités

On doit aviser les patients de ne pas donner les comprimés CODEINE 15 et CODEINE 30 (phosphate de codéine) à une autre personne que celle à qui ce médicament a été prescrit, car cette utilisation inappropriée pourrait avoir des conséquences médicales graves, y compris la mort. CODEINE 15 et CODEINE 30 doit être rangé dans un endroit sûr, afin d'en prévenir le vol ou la mauvaise utilisation.

CODEINE 15 et CODEINE 30 doit uniquement être prescrit par des personnes expérimentées dans l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'administration d'antagonistes des opioïdes.

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent CODEINE 15 et CODEINE 30, car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables graves, y compris la mort.

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

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 confusion, respiration superficielle ou somnolence extrême, qui pourraient menacer le pronostic vital.

Abus et mauvaise utilisation

Comme tous les opioïdes, CODEINE 15 et CODEINE 30 peut faire l'objet d'abus et de mauvaises utilisations susceptibles d'entraîner un surdosage ou la mort. CODEINE 15 et CODEINE 30 doit donc être prescrit et manipulé avec soin.

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

Il faut se montrer particulièrement prudent lorsqu'on emploie des opioïdes, tel que CODEINE 15 et CODEINE 30**,** chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme et d'abus de substances illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations suscitées par le risque d'abus, de toxicomanie ou de détournement ne doivent pas faire obstacle à une prise en charge efficace de la douleur.

CODEINE 15 et CODEINE 30 n'est destiné qu'à l'administration par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers ; il ne faut ni les mâcher, ni les écraser. L'abus de préparations de codéine pour la voie orale peut entraîner des événements indésirables graves, y compris la mort.

Effets cardiovasculaires

L'administration de phosphate de codéine peut entraîner une grave hypotension chez les patients dont la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines ou d'autres tranquillisants, les sédatifs-hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Il faut donc surveiller les signes d'hypotension de près chez les patients qui viennent de commencer un traitement par CODEINE 15 et CODEINE 30 et chez ceux dont la dose vient d'être modifiée.

L'utilisation de CODEINE 15 et CODEINE 30 doit être évitée chez les patients en état de choc circulatoire, car il pourrait causer une vasodilatation susceptible de réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Pharmacodépendance/tolérance

Comme dans le cas des autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent apparaître à la suite d'une administration répétée de CODEINE 15 et CODEINE 30**;** son emploi s'accompagne également d'un risque de dépendance psychologique.

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

La dose des patients recevant un traitement prolongé doit être réduite graduellement lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent

se manifester en cas d'interruption brusque du traitement ou d'administration d'un antagoniste des opioïdes. Les symptômes suivants sont quelques-unes des manifestations associées à l'interruption brusque d'un traitement par des opioïdes : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, anxiété, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, transpiration plus abondante que d'habitude, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose).**

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

CODEINE 15 et CODEINE 30 est un opioïde dont l'utilisation dans le traitement des toxicomanies n'a pas été autorisé. Il est utilisé de façon appropriée chez les personnes ayant une dépendance à un médicament ou à l'alcool (dépendance active ou en rémission), pour soulager la douleur nécessitant un analgésique opioïde. Les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme peuvent présenter un risque plus élevé de dépendance à CODEINE 15 et CODEINE 30; une prudence et une vigilance extrêmes sont justifiées pour atténuer les risques.

Effets gastro-intestinaux

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

Syndrome de sevrage néonatal (SNN) associé aux opioïdes

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

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

CODEINE 15 et CODEINE 30 est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS).**

Effets neurologiques

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) : CODEINE 15 et CODEINE 30 doit être utilisé avec prudence et à des doses réduites lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des analgésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs ou des hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale ou d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension, une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en

résulter. D'après les études observationnelles, le risque de mortalité liée au médicament est plus élevé en cas d'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines qu'en cas de prise d'opioïdes seuls. En raison de propriétés pharmacologiques semblables, on peut raisonnablement s'attendre à ce que l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC entraîne un risque similaire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).** Si l'on décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un opioïde analgésique, les deux médicaments doivent être prescrits à la plus faible posologie faisant preuve d'efficacité, et pendant la plus courte période de traitement concomitant possible. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de la benzodiazépine ou de l'autre dépresseur du SNC à prescrire doit être plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde, puis elle doit être ajustée en fonction de la réponse clinique. Si l'on amorce un traitement par un analgésique opioïde chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut prescrire une dose initiale d'opioïde plus faible que d'habitude, et l'ajuster ensuite en fonction de la réponse clinique. Dans tous les cas, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près.

Patients et soignants doivent tous deux être informés des risques de dépression respiratoire et de sédation en cas d'utilisation concomitante de CODEINE 15 et CODEINE 30 et de benzodiazépines, d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et drogues illicites). Avertir les patients de prendre garde de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce que la réponse de l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC médicament soit connue. L'utilisation d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et drogues illicites) peut entraîner une accoutumance aux opioïdes et faire l'objet d'abus et de mauvaise utilisation, d'où le risque de surdosage et de décès que l'on doit évaluer chez chaque patient avant de le prescrire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

CODEINE 15 et CODEINE 30 ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation,** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

Syndrome sérotoninergique : Les comprimés de phosphate de codéine peuvent causer un état rare, mais susceptible de menacer la vie, suite à l'administration concomitante d'un médicament sérotoninergique (p. ex. antidépresseurs, antimigraineux). Il faut cesser le traitement par le médicament sérotoninergique et commencer un traitement symptomatique de soutien s'il survient de telles manifestations (c'est-à-dire un ensemble de symptômes, par exemple hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité autonome accompagnée de fluctuations rapides possibles des signes vitaux, changements de l'état mental tels que confusion, irritabilité, agitation extrême progressant vers le délire et le coma). En raison du risque de syndrome sérotoninergique, CODEINE 15 et CODEINE 30 ne doit pas être administré en concomitance avec un IMAO ou un précurseur de la sérotonine (comme le L-tryptophane ou l'oxitriptan), et son association avec un autre médicament sérotoninergique (les triptans, certains antidépresseurs

tricycliques, le lithium, le tramadol, le millepertuis) impose la prudence à cause du risque de syndrome sérotoninergique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Traumatisme crânien : La présence d'une pression intracrânienne élevée découlant d'un traumatisme peut grandement accroître les effets de dépression respiratoire du phosphate de codéine et sa capacité d'élévation de la pression du liquide céphalorachidien. Le phosphate de codéine peut également provoquer de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique du traumatisme crânien. Le phosphate de codéine doit être utilisé avec une extrême prudence chez les victimes d'un traumatisme crânien, et seulement s'il est jugé essentiel (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Risque de décès chez les métaboliseurs ultrarapides de la codéine

En raison de la présence d'un génotype particulier du CYP 2D6, le CYP 2D6*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, si bien que même lorsqu'ils reçoivent des doses qui respectent les recommandations figurant sur l'étiquette, les métaboliseurs ultrarapides peuvent éprouver des symptômes de surdosage, comme une somnolence extrême, de la confusion ou une respiration superficielle (*voir* **Travail, accouchement et allaitement**).

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 Caucasiens, 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 petite 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

CODEINE 15 et CODEINE 30 n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire pour la prise en charge de la douleur postopératoire).

Les patients qui doivent subir une cordotomie ou une autre intervention visant à soulager la douleur ne devraient pas prendre CODEINE 15 et CODEINE 30 dans les 24 heures qui précèdent l'intervention ni durant la période postopératoire immédiate.

Les médecins doivent personnaliser le traitement, en passant de la voie parentérale à la voie orale, s'il y a lieu. Par la suite, si le patient doit poursuivre le traitement par CODEINE 15 et CODEINE 30 après la période postopératoire, il faut utiliser une nouvelle posologie adaptée à ses nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients ayant acquis une tolérance aux opioïdes doit être considéré en fonction du tableau clinique.

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être prise en charge

par un fournisseur de soins de santé ayant reçu une formation et possédant l'expérience nécessaire (p. ex. un anesthésiste).

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

CODEINE 15 et CODEINE 30 ne doit pas être utilisé au cours des premières heures de la période postopératoire (12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale), à moins que le patient puisse se déplacer et que sa fonction gastro-intestinale soit normale.

Perturbations psychomotrices

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

Troubles respiratoires

Dépression respiratoire : Des cas de dépression respiratoire grave menaçant le pronostic vital ou mortelle ont été signalés par suite de l'utilisation d'opioïdes, même aux doses recommandées. Or si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par l'utilisation de ces agents peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive de ce dernier, l'administration de mesures de soutien et l'utilisation d'un antagoniste des opioïdes. Le phosphate de codéine doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients dont la réserve respiratoire accuse une diminution substantielle ainsi que chez ceux qui présentent une dépression respiratoire, une hypoxie ou une hypercapnie préexistantes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Bien qu'une dépression respiratoire grave potentiellement mortelle ou mortelle puisse survenir en tout temps, c'est au moment où le traitement par CODEINE 15 et CODEINE 30 commence ou lors d'une augmentation de la dose que le risque est le plus élevé. Les signes de dépression respiratoire doivent donc être surveillés de près lors de l'amorce du traitement par CODEINE 15 et CODEINE 30, ainsi qu'après toute augmentation de la dose.

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

Pour réduire le risque de dépression respiratoire, il est essentiel d'établir et d'ajuster adéquatement la dose de CODEINE 15 et CODEINE 30 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). En effet, une surestimation de la dose de CODEINE 15 et CODEINE 30,

lors de la substitution de cet agent à un autre opioïde, peut entraîner un surdosage mortel dès la première dose. Chez ces patients, on doit si possible envisager l'utilisation d'un analgésique non opioïde (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**, **Groupes à risque particulier** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Facteurs de risque de dépression respiratoire potentiellement mortelle chez l'enfant
Des cas de dépression respiratoire et de décès sont survenus chez des enfants qui 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 P_{450} ou d'une concentration élevée de morphine).

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

Risques d'interactions avec les médicaments ayant une incidence sur les isoenzymes du cytochrome P450

Les effets de l'utilisation concomitante ou de l'interruption d'un traitement par un inducteur du CYP3A4 ou par un inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2D6 durant la prise de codéine sont complexes. Les effets des inducteurs du CYP3A4 et des inhibiteurs du CYP3A4 ou du CYP2D6 sur la codéine, médicament parent, et la morphine, métabolite actif, doivent être considérés avec soin lors d'un traitement par CODEINE 15 et CODEINE 30 (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Emploi chez les enfants atteints d'une affection pulmonaire chronique : De même que chez ceux qui présentent une hypoxie, une hypercapnie ou une diminution importante de leur réserve respiratoire, la survenue d'une dépression respiratoire doit être surveillée de près — surtout lorsque le traitement par CODEINE 15 et CODEINE 30 vient de commencer ou que la dose est modifiée — chez ceux qui souffrent de dépression respiratoire préexistante ou encore de pneumopathie obstructive chronique ou de cœur pulmonaire significatifs, car même aux doses thérapeutiques habituelles, la codéine peut diminuer la pulsion respiratoire à un point tel qu'il en résulte une apnée chez tous ces patients. Il faut donc, si possible, envisager l'utilisation d'un analgésique non opioïde chez ces patients. L'emploi de CODEINE 15 et CODEINE 30 est contre-indiqué chez les patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou grave, d'obstruction chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Fonction sexuelle / Reproduction

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

Hypersensibilité/résistance

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

Effets endocriniens

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

Populations et cas particuliers

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

Femmes enceintes : Aucune étude n'a encore été menée chez l'humain. Étant donné que CODEINE 15 et CODEINE 30 traverse la barrière placentaire, son emploi est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

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

Les femmes enceintes sous opioïdes ne doivent pas cesser brusquement de prendre leur médicament, car des complications liées à la grossesse, comme une fausse couche ou

l'accouchement d'un enfant mort-né, pourraient en résulter. Afin d'éviter que le foetus ne subisse des effets indésirables graves, on doit interrompre le traitement de manière graduelle et lente, sous surveillance médicale.

Travail, accouchement et allaitement : Comme les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et être excrétés dans le lait maternel, CODEINE 15 et CODEINE 30 est contre-indiqué durant l'allaitement, ainsi que pendant le travail et l'accouchement. L'administration d'opioïdes durant le travail peut causer une dépression respiratoire potentiellement mortelle chez le nouveau-né. L'utilisation de CODEINE 15 et CODEINE 30 dans cette population requiert que l'on ait de la naloxone (un médicament qui contrecarre les effets des opioïdes) à portée de main.

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. **Cependant, certaines femmes métabolisent la codéine ultrarapidement** (*voir* **CONTRE-INDICATIONS, Métaboliseurs ultrarapides de la codéine; et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de décès chez les métaboliseurs ultrarapides de la codéine**). **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.**

Compte tenu des risques associés à l'exposition du nourrisson à la codéine et à la morphine par le biais du lait maternel, CODEINE 15 et CODEINE 30 est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Les prescripteurs doivent surveiller de près la mère et l'enfant et informer le pédiatre traitant de l'utilisation de la codéine pendant l'allaitement.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de phosphate de codéine n'ont pas été étudiées chez les enfants. L'usage de CODEINE 15 et CODEINE 30 n'est donc pas recommandé chez les patients âgés entre 12 et 18 ans et son usage est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

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

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

Contre la toux :

CODEINE 15 et CODEINE 30 n'est pas indiqué pour le traitement de la toux chez les jeunes de moins de 18 ans, d'une part en raison du risque de toxicité opioïde dû à la biotransformation variable et imprévisible de la codéine en morphine, et d'autre part parce que les avantages du traitement symptomatique de la toux ne surpassent pas les risques qu'entraîne l'utilisation de la

codéine chez ces patients (voir aussi **CONTRE-INDICATIONS;** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Enfants**; et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).**

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Apercu des effets indésirables du médicament

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

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

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

du décubitus dorsal.

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

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

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

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

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

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

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

Effets sur la fonction respiratoire :

L'emploi de la codéine, y compris CODEINE 15 et CODEINE 30, n'est pas recommandé chez les patients dont la fonction respiratoire risque d'être altérée en raison notamment d'un trouble neuromusculaire, d'une maladie cardiaque ou respiratoire grave, d'une infection pulmonaire, ou de traumatismes multiples ou d'une intervention chirurgicale majeure subis récemment.

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

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

Étant donné que la suppression du réflexe tussigène peut entraîner une rétention des sécrétions postopératoires chez ces patients, la codéine doit être employée avec prudence chez les patients affaiblis ou sous sédation, de même que chez les patients ayant subi une thoracotomie ou une laparotomie.

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

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

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

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

Hypersensibilité

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

Syndrome de sevrage

L'administration chronique d'opioïdes a souvent tendance à produire une dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. L'interruption brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste des opioïdes peuvent précipiter un syndrome de sevrage. Les symptômes de sevrage suivants peuvent être observés après l'interruption soudaine d'un traitement par un analgésique opioïde : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nervosité ou agitation, rhinorrhée, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, nausées, perturbation du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration et des bâillements, faiblesse, tachycardie et fièvre inexpliquée. Toutefois, ces symptômes sont habituellement légers lorsque l'usage médical de l'analgésique opioïde est approprié et que le traitement est interrompu de façon graduelle.

Autres effets

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

Expérience postcommercialisation

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

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

Apercu

Interaction avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC)

Interactions avec les benzodiazépines et autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) : En raison de l'effet pharmacologique additif de ces agents, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs/hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, myorésolutifs, anesthésiques généreux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. L'utilisation concomitante de ces médicaments ne doit être utilisée que dans les cas où les autres options thérapeutiques sont inefficaces. Restreindre la posologie et la durée du traitement concomitant au minimum requis. Dans tous les cas, les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être surveillés de près (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Effets neurologiques, Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool)** et **Dysfonctionnement psychomoteur)**. CODEINE 15 et CODEINE 30 ne doit pas être consommé avec de l'alcool, car cela pourrait augmenter le risque d'effets indésirables dangereux. L'emploi simultané d'anticholinergiques et de codéine risque de provoquer un iléus paralytique.

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

Interactions médicamenteuses

Anticholinergiques

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

Cimétidine

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

Médicaments agissant sur le SNC

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

Inihibiteurs de la MAO

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

Antagonistes des opioïdes

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

Autres opioïdes

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

Antidépresseurs tricycliques

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

Warfarine

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

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

Administré ou interrompu pendant la prise de codéine, le traitement par un inducteur du CYP3A4 ou par un inhibiteur du CYP3A4 ou du CYP2D6 donne lieu à des interactions complexes dont les effets sur la codéine, médicament parent, et la morphine, métabolite actif, doivent être considérés avec soin. L'utilisation de CODEINE 15 et CODEINE 30 doit être évitée chez les patients qui prennent un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, ou un inhibiteur du CYP2D6. Si l'administration d'un traitement concomitant est jugée nécessaire, il faut alors surveiller les signes de dépression respiratoire et de sédation fréquemment, de même que les signes de sevrage opioïde.

Inhibiteurs du CYP2D6 : L'utilisation concomitante de CODEINE 15 et CODEINE 30 et d'un inhibiteur du CYP2D6 (p. ex. amiodarone, quinidine) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique du métabolite actif, la morphine, menant ainsi à une diminution de l'efficacité du traitement ou à l'apparition de symptômes de sevrage opioïde. À l'inverse, l'interruption d'un traitement concomitant par un inhibiteur du CYP2D6 peut favoriser le métabolisme de la codéine en morphine, ce qui pourrait augmenter ou prolonger les effets indésirables et entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle.

Inhibiteurs du CYP3A4 : L'utilisation concomitante de CODEINE 15 et CODEINE 30 et d'un inhibiteur du CYP3A4 — macrolides (p. ex. érythromycine), antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole) ou inhibiteurs de protéase (p. ex. ritonavir) par exemple — peut augmenter la concentration plasmatique de la codéine et son métabolisme subséquent par le CYP2D6, d'où une

hausse des taux de morphine susceptible d'augmenter ou de prolonger les effets opioïdes. L'interruption d'un traitement concomitant par un inhibiteur du CYP3A4 pourrait réduire l'efficacité de CODEINE 15 et CODEINE 30.

Inducteurs du CYP3A4 : L'utilisation concomitante de CODEINE 15 et CODEINE 30 et d'un inducteur du CYP3A4, comme la rifampine, la carbamazépine ou la phénytoïne, peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de la codéine et de son métabolite actif, la morphine, menant ainsi à une diminution de l'efficacité du traitement ou à l'apparition de symptômes de sevrage opioïde. À l'inverse, l'interruption d'un traitement concomitant par un inducteur du CYP3A4 peut faire augmenter la concentration plasmatique de la codéine et de son métabolite actif, la morphine, ce qui pourrait causer une augmentation ou une prolongation des effets indésirables et entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle.

Interactions du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Usage pédiatrique : (voir aussi **INDICATIONS**)

Traitement de la toux :
CODEINE 15 et CODEINE 30 n'est pas indiqué pour le traitement de la toux chez les jeunes de moins de 18 ans d'une part en raison du risque de toxicité opioïde dû à la biotransformation variable et imprévisible de la codéine en morphine, et d'autre part parce que les avantages du traitement symptomatique de la toux associée aux allergies ou au rhume ordinaire ne surpassent pas les risques qu'entraîne l'utilisation de la codéine chez ces patients.

Contre-indication chez les enfants de moins de 12 ans, peu importe l'utilisation :
Quel que soit le contexte clinique, la codéine (y compris CODEINE 15 et CODEINE 30) ne doit pas être administrée aux enfants de moins de 12 ans en raison du risque de toxicité des opioïdes qui découle de la variabilité et de l'imprévisibilité de la biotransformation de la codéine en morphine (voir **INDICATIONS**).

Augmentation du risque avec l'administration de doses plus élevées
Les opioïdes comportent un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non, quelle que soit la dose administrée. En outre, le risque augmente avec l'accroissement de la dose. Pour le traitement de la douleur, on recommande que la dose de CODEINE 15 et CODEINE 30ne dépasse pas 360 mg (équivalant à 54 mg de morphine). Pour le traitement de la toux, on

recommande que la dose de CODEINE 15 et CODEINE 30 ne dépasse pas 120 mg (équivalant à 18 mg de morphine). Étant donné que la probabilité d'effets indésirables graves dépend du type d'opioïde, de la durée du traitement, du niveau de douleur du patient ainsi que de son degré de tolérance personnelle à la douleur, la prescription de CODEINE 15 et CODEINE 30 doit être précédée d'une évaluation du risque chez chaque patient particulier. De plus, on doit évaluer le niveau de douleur du patient régulièrement, afin de vérifier s'il est nécessaire de poursuivre l'administration de CODEINE 15 et CODEINE 30 et, le cas échéant, de déterminer la dose la plus appropriée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Ajustement ou réduction de la dose).

CODEINE 15 et CODEINE 30 ne doit être utilisé que chez les patients chez qui les autres options thérapeutiques (p. ex. les analgésiques non opioïdes) sont inefficaces ou intolérables.

Les comprimés CODEINE 15 et CODEINE 30 doivent être avalés entiers, car des événements indésirables dangereux, dont la mort, peuvent survenir s'ils sont coupés, brisés, écrasés, mâchés ou dissous (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pour le traitement de la douleur aiguë, on recommande d'employer CODEINE 15 et CODEINE 30 pendant une période maximale de 7 jours, à la plus faible dose procurant un soulagement efficace.

Considérations posologiques

CODEINE 15 et CODEINE 30 (phosphate de codéine en comprimés) doit être utilisé avec prudence dans les 12 heures précédant une opération et dans les 12 à 24 premières heures qui y font suite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires**).

CODEINE 15 et CODEINE 30 n'est pas indiqué pour l'administration rectale.

CODEINE 15 et CODEINE 30 doit être pris avec un verre d'eau, avec ou sans aliments.

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

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

La codéine, y compris CODEINE 15 et CODEINE 30, doit être utilisée à la dose efficace la plus faible et durant la plus courte période possible. Elle doit être administrée au besoin, toutes les 4 à 6 heures, et non à intervalles réguliers.

Comprimés de 15 mg et de 30 mg

Adultes :

Analgésie :

15 à 60 mg aux 4 à 6 heures au besoin.

Antitussif :

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

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

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

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

Patients recevant actuellement des opioïdes :

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

Les rapports de conversion pour les opioïdes sont sujets à des variations pharmacocinétiques régies par des facteurs génétiques et autres. Pour minimiser le risque de surdosage, il pourrait être approprié d'envisager des réductions de la dose allant de 25 à 50 % de la dose équianalgésique lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre. Par la suite, on peut augmenter la dose au besoin pour atteindre la dose d'entretien appropriée.

Tableau 1 - Table de conversion des opioïdes[a]

Opioïde	**Pour convertir à l'équivalent morphine oral, multiplier par**	**Pour convertir à partir de l'équivalent morphine oral, multiplier par**	**Dose quotidienne équivalant à 90 mg DEM[b]**
Morphine	1	1	90 mg/jour
Codéine	0,15	6,67	600 mg/ jour
Hydromorphone	5	0,2	18 mg/ jour
Oxycodone	1,5	0,667	60 mg/ jour
Tapentadol	0,3 – 0,4	2,5 – 3,33	300 mg/ jour
Tramadol	0,1 – 0,2	6	***
Méthadone	La dose équivalente à la morphine n'a pu être établie avec fiabilité.		

*** La dose maximale quotidienne de tramadol recommandée est de 300 mg – 400 mg, dépendamment de la préparation.

a D'après les Busse J. Lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, Université McMaster, Hamilton (ON), 2017.

b DEM : Dose d'équivalent morphine

Gériatrie

Des cas de dépression respiratoire ont été observés après l'administration de fortes doses initiales d'opioïdes chez des personnes âgées non tolérantes aux opioïdes, ainsi que lorsque ces agents ont été administrés en concomitance avec d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une dépression respiratoire. Le traitement par CODEINE 15 et CODEINE 30 doit être amorcé à doses faibles, que l'on augmentera lentement, jusqu'à obtention de l'effet (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Emploi avec des agents non opioïdes

L'administration d'un analgésique non opioïde, le cas échéant, peut être poursuivie, mais si on l'interrompt, il faudra alors envisager d'augmenter la dose de l'opioïde, afin de compenser l'effet de l'analgésique précédent. CODEINE 15 et CODEINE 30 peut être utilisé sans danger avec d'autres analgésiques non opioïdes administrés aux doses habituelles.

Ajustement posologique

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

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

Ajustement ou réduction de la dose

L'administration chronique d'opioïdes, y compris les comprimés de codéine de phosphate, a tendance à produire une dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. L'interruption brusque du traitement peut précipiter un syndrome de sevrage, dont les symptômes suivants sont quelques-unes des manifestations : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, rhinorrhée, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, perturbations du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements. La diminution progressive de la posologie doit être personnalisée et effectuée sous surveillance médicale.

Une fois la douleur modérée ou intense soulagée, il faut tenter périodiquement de réduire la posologie de l'opioïde. Un changement de l'état physique ou mental du patient peut permettre l'administration de doses plus faibles ou l'arrêt complet du traitement. Si le médicament n'est plus nécessaire au soulagement de la douleur, l'interruption du traitement doit se faire de manière graduelle chez les patients qui prennent des opioïdes depuis longtemps. Les symptômes susmentionnés sont habituellement légers lorsque l'usage médical des opioïdes est approprié et que le traitement est interrompu de façon graduelle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La diminution progressive de la posologie doit être personnalisée et effectuée sous surveillance médicale.

Le patient doit être informé du fait que la réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement entraîneront une diminution de sa tolérance au médicament, et que par conséquent, si le traitement doit être repris plus tard, il faudra l'amorcer à la plus faible dose possible et augmenter cette dernière graduellement, afin d'éviter tout risque de surdosage.

Élimination

CODEINE 15 et CODEINE 30 doit être conservé dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. CODEINE 15 et CODEINE 30 ne doit pas être pris devant les enfants, car ces derniers pourraient faire de même.

CODEINE 15 et CODEINE 30 ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour l'élimination des médicaments. Afin de prévenir l'exposition accidentelle d'un tiers au médicament (incluant les enfants et les animaux domestiques), on doit se défaire adéquatement des comprimés CODEINE 15 et CODEINE 30 inutilisés ou périmés dès qu'ils ne sont plus nécessaires. Un contenant scellé dont il est difficile pour les enfants de venir à bout de la fermeture, comme un récipient de biosécurité ou une boîte à médicaments munie d'une serrure, peut être obtenu en pharmacie si un entreposage temporaire est nécessaire en attendant que le médicament puisse être éliminé.

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacocinétique

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

Système nerveux central : Le phosphate de codéine produit une dépression respiratoire par action directe sur les centres respiratoires du tronc cérébral, action qui comprend une baisse de réaction du centre respiratoire à l'augmentation du CO_2 et à la stimulation électrique.

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

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

Tube digestif et autres muscles lisses : La morphine cause une réduction de la motilité associée à une augmentation du tonus musculaire lisse dans l'antre de l'estomac et le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon diminuent, alors que le tonus augmente au point de provoquer un spasme menant à la constipation. D'autres effets peuvent être induits par les opioïdes, notamment une réduction des sécrétions gastrique, biliaire et pancréatique, un spasme du sphincter d'Oddi et une hausse transitoire de l'amylase sérique.

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

Système endocrinien : Les opioïdes peuvent avoir des effets sur les axes hypothalamo-hypophyso- surrénalien et hypothalamo-hypophyso-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Ces changements hormonaux peuvent se manifester par des signes cliniques et des symptômes.

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

Populations particulières et états pathologiques

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver le médicament entre 15 ºC et 30 ºC. Garder hors de la portée des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CODEINE 15 : Chaque comprimé blanc contient 15 mg de phosphate de codéine. Ingrédients non-médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, lactose et stéarate de magnésium. Disponible en flacons de 100 comprimés.

CODEINE 30 : Chaque comprimé blanc contient 30 mg de phosphate de codéine. Ingrédients non-médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, lactose et stéarate de magnésium. Disponible en flacons de 100 et 500 comprimés.

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

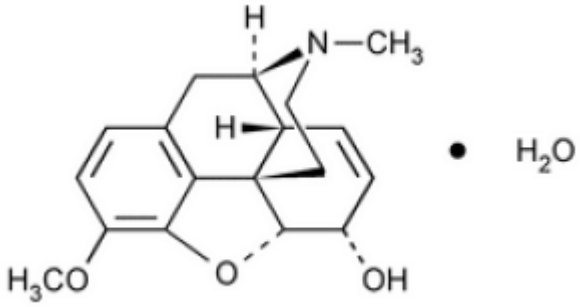
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination courante : **Phosphate de codéine**

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

Formule moléculaire : $C_{18}H_{24}NO_7P$
C : 54,41 %, H : 6,09 %, N : 3,53 %, O : 28,18 %, P : 7,79 %

Formule développée :



Masse moléculaire : 397,37 g/mol

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

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

RÉFÉRENCES

1. Cancer Pain: A monograph on the Management of Cancer Pain, Health and Welfare Canada 1984.

2. Foley, K.M. New Engl. J. Med. 313: 84-95, 1985. Aronoff, G.M. and Evans, W.O., In: Evaluation and Treatment of chronic Pain 2nd Ed., G.M. Aronoff (Ed.), Williams and Wilkins, Baltimore, pp. 359-368, 1992.

3. Cheerny, N.I. and Portenoy, R.K., In: Textbook of Pain, 3rd Ed., P.D. Wall and R. Melzack (Eds.), Churchill Livingstone, London, pp. 1437-1467, 1994.

4. TEVA-CODEINE Renseignements thérapeutiques, , Teva Canada Limited, Numéro de contrôle de la présentation . 225991, Date de révision: 5 novembre 2019.

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

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

^{N} CODEINE 15 et ^{N} CODEINE 30
Comprimés de phosphate de codéine, USP

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre CODEINE 15 et CODEINE 30, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de CODEINE 15 et CODEINE 30**.**

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez CODEINE 15 et CODEINE 30 de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peut entraîner un surdosage ou la mort.**

- **Lorsque vous prenez CODEINE 15 et CODEINE 30, les comprimés doivent être avalés entiers. Vous ne devez pas fragmenter, écraser, mastiquer ni dissoudre les comprimés. Cela peut être dangereux, entraîner la mort ou vous nuire gravement.**

- **Vous pourriez souffrir de problèmes de respiration potentiellement mortels lorsque vous prenez CODEINE 15 et CODEINE 30. Cet effet indésirable risque moins de se produire si vous prenez le médicament comme votre médecin le recommande. 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.**

- **Vous ne devez jamais donner CODEINE 15 et CODEINE 30 à quiconque, en raison des risques de décès. Même une seule dose de CODEINE 15 et CODEINE 30 peut causer un surdosage fatal chez une personne à qui le médicament n'a pas été prescrit. Cela est particulièrement vrai pour les enfants.**

- **Si vous avez pris CODEINE 15 et CODEINE 30 au cours de votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après sa naissance. Ces symptômes se manifestent dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :**
  - **changement de la respiration (p. ex. respiration faible, difficile ou rapide)**
  - **anormalement difficile à réconforter**
  - **tremblements**
  - **selles plus importantes, éternuements, bâillements, vomissements ou fièvre, consultez immédiatement un médecin.**

Mises en garde et précautions importantes

La prise de CODEINE 15 et CODEINE 30 en concomitance avec d'autres opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma ou la mort.

À quoi CODEINE 15 et CODEINE 30 sert-il?

Douleur : CODEINE 15 et CODEINE 30 est employé chez les adultes pour le soulagement de la douleur légère ou modérée de causes diverses;

Toux : CODEINE 15 et CODEINE 30 est employé chez les adultes pour le soulagement de la toux non productive qui ne répond pas aux autres antitussifs.

CODEINE 15 et CODEINE 30 n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. À cet âge, le risque de problèmes respiratoires menaçant le pronostic vital est plus important que les avantages du traitement de la toux par la codéine.
Il se peut que l'intensité de votre douleur augmente ou diminue de temps à autre. Il est donc possible que votre médecin modifie la quantité de codéine que vous prenez (posologie quotidienne).

Comment CODEINE 15 et CODEINE 30 agit-il?

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

La codéine soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau. Elle agit sur le cerveau pour supprimer la toux.

Quels sont les ingrédients contenus dans CODEINE 15 et CODEINE 30?

Ingrédient médicinal : Phosphate de codéine

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, lactose et stéarate de magnésium.

CODEINE 15 et CODEINE 30 est offert sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 15 mg et 30 mg

N'utilisez pas CODEINE 15 et CODEINE 30 si :

- il ne vous a pas été prescrit par votre médecin;
- votre douleur est légère;
- vous êtes allergique au phosphate de codéine ou à tout autre ingrédient contenu dans CODEINE 15 et CODEINE 30;

- votre douleur peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle de tout autre analgésique, y compris ceux en vente libre;
- vous souffrez d'asthme grave, de dyspnée ou de tout autre problème respiratoire;
- vous souffrez de dépression respiratoire aiguë ou de coeur pulmonaire, ou si votre taux sanguin de dioxyde de carbone est élevé;
- vous souffrez de troubles cardiaques;
- vous souffrez de blocage intestinal ou de sténose de l'estomac ou des intestins;
- vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous avez un traumatisme crânien;
- vous risquez de subir des convulsions;
- vous êtes alcoolique;
- vous souffrez d'une affection dans laquelle l'intestin grêle ne fonctionne pas correctement (iléus paralytique) ou vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen, ou encore vous êtes exposé au risque de blocage intestinal;
- vous avez subi une chirurgie il y a moins de 24 heures;
- vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline) ou en avez pris un au cours des deux dernières semaines;
- vous devez subir une chirurgie prochainement ou en avez subi une récemment;
- vous avez appris de votre médecin que vous êtes un métaboliseur ultra-rapide de la codéine : cela peut donner lieu à une surdose de codéine, même aux doses recommandées chez l'adulte;
- vous êtes enceinte, prévoyez une grossesse ou êtes en train d'accoucher;
- vous allaitez La prise de produits contenant de la codéine en période d'allaitement pourrait nuire à votre bébé. Si vous allaitez et prenez CODEINE 15 et CODEINE 30, consultez immédiatement un médecin si votre bébé a une somnolence excessive, semble endormi, a de la difficulté à s'allaiter ou à respirer, et semble mou (manquer de tonus musculaire). Ces symptômes sont graves pour le bébé et peuvent être mortels. Dites au médecin de votre bébé que vous allaitez et que vous avez pris CODEINE 15 et CODEINE 30;

Avant de prendre CODEINE 15 et CODEINE 30, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments de prescription;
- vous souffrez d'une grave maladie rénale, hépatique ou pulmonaire;
- vous faites de la basse pression;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression;
- vous souffrez de constipation chronique ou grave;
- vous souffrez de toux persistante ou chronique (comme cela arrive chez les fumeurs) ou d'hypertension;
- vous avez un trouble des glandes thyroïdiennes, surrénales ou de la prostate;
- vous avez ou avez déjà eu des hallucinations ou d'autres troubles mentaux graves.
- vous souffrez de migraines

- vous êtes sous la surveillance d'un médecin.

Autres mises en garde à connaître

Certaines personnes métabolisent la codéine beaucoup plus rapidement que le reste de la population générale, ce qui peut conduire à un surdosage accidentel, particulièrement chez les patients âgés de moins de 18 ans. Si vous commencez à vous sentir confus, si votre respiration est superficielle ou que vous éprouvez une somnolence extrême, cessez de prendre CODEINE 15 et CODEINE 30 et faites toute de suite le nécessaire pour obtenir une aide médicale. Si vous savez que vous êtes un métaboliseur rapide de la codéine, informez-en votre médecin AVANT de commencer à prendre ce médicament.

Cessez de prendre CODEINE 15 et CODEINE 30 et consultez votre professionnel de la santé si :

- votre toux est accompagnée d'une forte fièvre, d'une éruption cutanée ou d'un mal de tête persistant;
- vos symptômes ou votre toux s'aggravent ou durent plus de 7 jours.

Si tel est le cas, cela pourrait être le signe d'une affection grave.

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie :

Il existe d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Si vous avez des questions ou des préoccupations concernant la surconsommation, la toxicomanie ou la dépendance physique, il est important que vous en parliez à votre médecin. Comme tous les opioïdes, la codéine peut entraîner une dépendance. Ne dépassez pas la dose prescrite par votre médecin.

Problèmes respiratoires

Évitez de prendre CODEINE 15 et CODEINE 30 si vous êtes âgé de moins de 18 ans et vous présentez un risqué de problèmes respiratoires pour les raisons suivantes :

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

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : CODEINE 15 et CODEINE 30 ne doit pas être utilisé durant la grossesse, l'allaitement, le travail ou l'accouchement, car les opioïdes peuvent être transmis au foetus ou au bébé allaité. En pareil cas, CODEINE 15 et CODEINE 30 pourrait causer des problèmes respiratoires potentiellement mortels chez l'enfant à naître ou le nourrisson. Si vous êtes enceinte et que vous prenez CODEINE 15 et CODEINE 30, il est important que vous n'arrêtiez pas de prendre le médicament d'un seul coup, sans quoi vous pourriez faire une fausse couche ou accoucher d'un enfant mort-né. Votre médecin vous montrera comment vous y prendre et surveillera l'arrêt graduel de la prise de CODEINE 15 et CODEINE 30, mesure qui pourrait contribuer à éviter de graves torts chez l'enfant à naître.

Conduite automobile et utilisation de machines : Attendez de voir comment vous réagissez à CODEINE 15 et CODEINE 30 avant d'entreprendre des tâches qui nécessitent une vigilance particulière. En effet, CODEINE 15 et CODEINE 30 peut causer :

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

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

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 CODEINE 15 et CODEINE 30 jusqu'à ce que vous n'en preniez plus.

Syndrome sérotoninergique : CODEINE 15 et CODEINE 30 peut causer un syndrome sérotoninergique, affection rare mais potentiellement mortelle qui peut entraîner de graves perturbations dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Un syndrome sérotoninergique peut se produire si vous prenez CODEINE 15 et CODEINE 30 avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les manifestations suivantes :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhées, nausées, vomissements
- tremblements, secousses, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte
- de coordination
- accélération de la fréquence cardiaque, variations de la tension artérielle
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma

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.

Les substances suivantes peuvent interagir avec CODEINE 15 et CODEINE 30 :

- Alcool, incluant les médicaments en vente libre ou non qui en contiennent. **Ne consommez pas** d'alcool pendant le traitement par CODEINE 15 et CODEINE 30, sans quoi vous risquez :
    - d'éprouver de la somnolence;
    - que votre respiration ralentisse ou s'affaiblisse grandement;

    - d'avoir des effets secondaires sérieux;
    - d'être victime d'un surdosage mortel.
- Autres sédatifs pouvant accentuer la somnolence causée par CODEINE 15 et CODEINE
- Autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour soulager la douleur)
- Anesthésiques généraux (médicaments utilisés durant une chirurgie)
- Benzodiazépines (somnifères ou calmants)
- Antidépresseurs (pour le traitement de la dépression ou des troubles de l'humeur). **Ne prenez pas** CODEINE 15 et CODEINE 30 si vous prenez des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou en avez pris au cours des 14 derniers jours.
- Médicaments employés pour le traitement de troubles mentaux ou émotifs graves (tels que la schizophrénie)
- Antihistaminiques (médicaments utilisés pour le traitement des allergies)
- Antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
- Médicaments utilisés pour soulager les spasmes musculaires et les douleurs dorsales
- Médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex. triptans)
- Warfarine (p. ex. Coumadin) et autres anticoagulants (utilisés pour la prévention ou le traitement des caillots sanguins)
- Antirétroviraux (utilisés pour le traitement des infections virales)
- Antifongiques (utilisés pour le traitement des infections fongiques)
- Antibiotiques (utilisés pour le traitement des infections bactériennes)
- Certains médicaments pour les troubles cardiaques (comme les bêtabloquants)
- Tranquillisants, sédatifs, antihistaminiques sédatifs, autres dépresseurs
- Jus de pamplemousse
- Millepertuis

Comment prendre CODEINE 15 et CODEINE 30

- Votre médecin vous prescrira la plus faible dose capable de soulager vos symptômes.
- On recommande que vous ne preniez CODEINE 15 et CODEINE 30 que pendant 7 jours tout au plus. Si cela ne suffit pas, votre médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux, afin de réduire le risque d'effets secondaires et de surdosage. La prise de doses plus élevées peut entraîner davantage d'effets secondaires et augmente le risque de surdosage.
- CODEINE 15 et CODEINE 30 peut être pris avec ou sans aliments, avec un verre d'eau.

Les comprimés CODEINE 15 et CODEINE 30 doivent être avalés entiers. Il ne faut ni les mastiquer, ni les dissoudre, ni les écraser, car cela pourrait entraîner la libération d'une quantité trop grande de codéine, susceptible de vous causer un tort grave. Les comprimés de 30 mg portent une rainure pour en faciliter la division, si le médecin vous l'a prescrit. Les comprimés qui ont été divisés en deux doivent eux aussi être avalés entiers.

Dose initiale habituelle chez les adultes :

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

Réévaluez régulièrement votre douleur avec votre médecin, afin de vérifier si vous avez toujours besoin de prendre CODEINE 15 et CODEINE 30. Ne prenez CODEINE 15 et CODEINE 30 que pour traiter l'affection pour laquelle il vous a été prescrit.

Si votre douleur s'accentue ou que la prise de CODEINE 15 et CODEINE 30 entraîne des effets secondaires, faites-en part à votre médecin.

CODEINE 15 et CODEINE 30 n'est pas recommandé pour l'administration rectale.

Dose habituelle : (Adultes) :

Douleur :

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

Toux :

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

Votre médecin devrait vous prescrire la dose efficace la plus faible durant la plus courte période possible. Prenez CODEINE 15 et CODEINE 30 toutes les 4 à 6 heures au besoin.

Interruption du traitement

Si vous prenez CODEINE 15 et CODEINE 30 depuis plusieurs jours, ne mettez pas fin au traitement brusquement. Votre médecin vous montrera comment mettre fin au traitement graduellement et surveillera l'arrêt de la prise de CODEINE 15 et CODEINE 30. Vous éviterez ainsi des symptômes incommodants, tels que :

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

La réduction ou l'arrêt du traitement rendra votre organisme moins habitué aux opioïdes. Par conséquent, si vous recommencez le traitement, vous devrez le reprendre à la dose la plus faible. En effet, si vous recommencez le traitement à la dernière dose de CODEINE 15 et CODEINE 30 que vous preniez avant d'y mettre fin graduellement, un surdosage pourrait survenir.

Renouvellement de votre ordonnance

Comme vous devez avoir une nouvelle ordonnance écrite par votre médecin chaque fois que vous renouvelez votre approvisionnement de CODEINE 15 et CODEINE 30, il est important que vous preniez contact avec lui avant que vous ne soyez à court.

Ne vous procurez vos ordonnances qu'auprès du médecin qui est chargé de votre traitement. À moins que vous ne confiiez le traitement de votre maladie à un autre médecin, ne demandez pas d'ordonnances à un autre médecin.

Surdosage

Si vous pensez avoir pris trop de comprimés CODEINE 15 et CODEINE 30, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Les signes de surdosage comprennent notamment :

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

Dose oubliée

Si vous avez omis de prendre une dose de **CODEINE 15 et CODEINE 30**, prenez-là dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous avez oublié plusieurs doses de suite, consultez votre médecin avant de reprendre le traitement.

Quels sont les effets indésirables associés à CODEINE 15 et CODEINE 30?

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de CODEINE 15 et CODEINE 30. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin.

Effets secondaires courants de CODEINE 15 et CODEINE 30 :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou manque d'appétit
- Bouche sèche

- Céphalées
- Troubles de la vue
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Sudation
- Constipation
- Baisse de la libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment prévenir la constipation lorsque vous commencerez à prendre CODEINE 15 et CODEINE 30.

Effets secondaires graves : Fréquence 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			
Surdosage : hallucinations, confusion, démarche anormale, respiration lente ou faible, envie extrême de dormir, sédation ou étourdissements, muscles flasques/faible tonus musculaire, peau froide et moite			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			✓
Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, œdème du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées			✓
Syndrome de sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, douleurs corporelles, perte d'appétit, transpiration		✓	
Fréquence cardiaque rapide, lente ou irrégulière : palpitations cardiaques		✓	
Tension artérielle faible : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère	✓		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou nervosité, perte de contrôle des muscles ou secousses musculaires, tremblements, diarrhée			✓

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées associées à l'utilisation des produits de santé en :

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

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

Conservation

- **Les comprimés CODEINE 15 et CODEINE 30 qui n'ont pas été utilisés ou qui sont périmés doivent être conservés dans un endroit sûr, afin d'en prévenir le vol, la mauvaise utilisation ou une exposition accidentelle.**
- **Gardez CODEINE 15 et CODEINE 30 sous clef, hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.**
- **Ne prenez jamais de médicaments devant les jeunes enfants, car ces derniers voudront faire comme vous. L'ingestion accidentelle est dangereuse et peut entraîner la mort chez un enfant. En cas d'ingestion accidentelle de CODEINE 15 et CODEINE 30 par un enfant, obtenez une aide d'urgence immédiatement.**
- Rangez ce médicament dans un endroit sec et à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Élimination

Ne jetez jamais CODEINE 15 et CODEINE 30 avec les ordures ménagères, car les enfants et les animaux de compagnies pourraient y avoir accès. Rapportez-le plutôt à la pharmacie, afin qu'il soit éliminé de manière sûre.

Pour plus amples renseignements au sujet de CODEINE 15 et CODEINE 30 :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html) ou en communiquant avec Laboratoire Riva Inc. au 1-800-363-7988.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Laboratoire Riva Inc.
660 boul. Industriel
Blainville, Québec
Canada, J7C 3V4
www.labriva.com

Dernière révision : 27 février 2020