

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NCodeine Contin[®]

**Comprimés de codéine à libération contrôlée
50, 100, 150 et 200 mg**

**Purdue Pharma Std.
Analgésique opiacé
ATC : R05DA04**

Purdue Pharma
575 Granite Court
Pickering, Ontario
L1W 3W8

N^o de contrôle : 130744

DATE DE RÉVISION :
25 août 2009

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

^N**Codeine Contin[®]**

Comprimés de codéine à libération contrôlée
50, 100, 150 et 200 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Analgésique opiacé

ACTIONS

La codéine est un analgésique opiacé qui exerce un effet agoniste sur certains récepteurs saturables des opiacés dans le SNC et dans d'autres tissus. Chez l'homme, la codéine produit toute une gamme d'effets, y compris l'analgésie, la constipation due à une baisse de la motilité gastro-intestinale, la suppression du réflexe de la toux, la dépression respiratoire due à une baisse de la réponse du centre respiratoire au CO₂, les nausées et les vomissements par stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, les sautes d'humeur, y compris l'euphorie ou la dysphorie, la sédation, l'obscurcissement des capacités mentales, le myosis et des altérations du système endocrinien et du système nerveux autonome.

La puissance de la codéine administrée par voie orale équivaut à environ 60 % de celle de la codéine administrée par voie intramusculaire pour ce qui est de l'analgésie totale. La puissance relative du phosphate de codéine i.m. est d'environ 1/12 de celle du sulfate de morphine i.m.; dans le cas de l'administration chronique par voie orale, une dose de 200 mg de phosphate de codéine équivaut à 20 à 30 mg de sulfate de morphine.

L'efficacité analgésique de **Codeine Contin[®]** (comprimés de codéine à libération contrôlée) a été évaluée lors d'études avec administration de doses multiples à des patients présentant des douleurs cancéreuses et des douleurs chroniques non cancéreuses. Dans une étude sur la réponse en fonction de la dose chez des cancéreux, l'administration de 150 mg de **Codeine Contin** toutes les 12 heures a procuré une analgésie à peu près équivalente à celle assurée par une association de 600 mg d'acétaminophène et de 60 mg de codéine administrée toutes les 6 heures. Chez les patients présentant des douleurs cancéreuses et des douleurs chroniques non cancéreuses et recevant une association d'acétaminophène et de codéine q4h p.r.n., **Codeine Contin** (100, 150 ou 200 mg toutes les 12 heures) a amélioré la maîtrise de la douleur et réduit la consommation additionnelle d'associations d'acétaminophène et de codéine. Chez les patients souffrant de lombalgie chronique, **Codeine Contin** (100 mg toutes les 12 heures), associé à l'acétaminophène régulier p.r.n., a entraîné des scores de douleur inférieurs et moins de fluctuations de la douleur tout au long de la journée que l'acétaminophène associé à la codéine p.r.n.

Pharmacocinétique : La codéine est facilement absorbée à partir des voies gastro-intestinales et sa biodisponibilité après administration orale correspond à 53 % de celle observée pour la voie intramusculaire. La codéine est rapidement distribuée du sang vers les tissus, traverse la barrière hémato-encéphalique et se retrouve dans les tissus fœtaux et le lait maternel. La codéine est métabolisée dans le foie en morphine et en norcodéine, chacune représentant environ 10 % de la dose de codéine administrée. Les produits d'excrétion urinaire sont la codéine libre et glycuconjuguée (environ 70 %), la morphine libre et conjuguée (environ 10 %), la normorphine (moins de 4 %) et l'hydrocodone (< 1 %). Le reste de la dose administrée se retrouve dans les selles.

La conversion de la codéine en morphine par le CYP2D6 a un fort degré de variabilité chez les humains. Environ 5 à 10 pour cent des Caucasiens et 1 pour cent des Asiatiques affichent le phénotype du métaboliseur faible. Toutefois, un éventail de niveaux d'activité du CYP2D6, notamment les métaboliseurs très rapides de la codéine, a été documenté. Compte tenu de la puissance plus élevée de la morphine relativement à la codéine, les niveaux d'activité du CYP2D6 ont été associés à des résultats de l'administration de codéine qui varient d'une absence d'effet à des réponses ayant le potentiel de conséquences médicales graves.

L'absorption de **Codeine Contin** est équivalente à celle des comprimés à libération immédiate ou des formulations liquides de codéine. Dans des études à dose unique, réalisées auprès de volontaires en bonne santé à jeun, la concentration plasmatique maximale de codéine (C_{max}) est d'environ 56 % de celle des formules à libération immédiate et s'observe environ 2,6 fois plus tard, soit 3,3 heures après l'administration. Dans des études réalisées en état d'équilibre dynamique chez des volontaires en bonne santé, l'ampleur de l'absorption et les concentrations plasmatiques maximales de codéine sont équivalentes à celles de formulations à libération immédiate administrées à la même posologie quotidienne totale. La présence de nourriture dans l'estomac n'augmente pas l'ampleur de l'absorption de **Codeine Contin** de façon significative, bien que l'on observe les concentrations de pointe un peu plus tard, entre 3,9 et 4,5 heures après l'administration.

INDICATIONS

Codeine Contin[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) est indiqué pour le soulagement de la douleur légère ou modérée exigeant l'emploi prolongé d'une préparation analgésique opiacée.

CONTRE-INDICATIONS

Codeine Contin[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) ne doit pas être administré aux patients présentant les états suivants : hypersensibilité aux analgésiques opiacés; crises d'asthme ou autres troubles obstructifs des voies respiratoires et dépression respiratoire aiguë; cœur pulmonaire; alcoolisme aigu; delirium tremens; dépression grave du SNC; troubles convulsifs; augmentation de la pression céphalo-rachidienne ou intracrânienne; traumatisme crânien; abdomen aigu soupçonné; prise concomitante d'inhibiteurs de la MAO (ou dans les 14 jours d'un tel traitement).

MISES EN GARDE

Codeine Contin[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) doit être avalé entier et ne doit être ni mâché, ni dissous, ni écrasé. La prise de comprimés brisés, mâchés, dissous ou écrasés pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de codéine. Toutes les concentrations, sauf celle de 50 mg, peuvent être fractionnées. Les demi-comprimés doivent aussi être avalés intacts.

On doit aviser les patients de ne pas donner Codeine Contin à d'autres personnes que celle pour qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner des conséquences médicales graves, y compris le décès.

On doit avertir les patients de ne pas consommer d'alcool pendant qu'ils prennent **Codeine Contin**, car cela peut augmenter le risque de subir des effets secondaires dangereux.

Codeine Contin doit être utilisé avec prudence en période préopératoire et dans les 24 premières heures de la période post-opératoire.

Abus des formulations opiacées : **Codeine Contin** consiste en une matrice de polymère conçue pour utilisation orale seulement. L'abus peut entraîner un surdosage et le décès. Ce risque s'accroît lorsque les comprimés sont écrasés, brisés, dissous ou mâchés, et pris en même temps que de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC. En cas d'abus parentéral, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé, spécialement le talc, entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques.

Dépendance médicamenteuse : Comme pour les autres opiacés, la tolérance et la dépendance physique ont tendance à se développer à la suite de l'administration répétée de codéine; ce produit présente également un potentiel de dépendance psychologique. **Codeine Contin**[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) doit donc être prescrit et utilisé avec le degré de prudence qu'exige un médicament ayant un potentiel d'abus. Le risque d'abus ne constitue habituellement pas un problème chez les patients présentant des douleurs et chez qui la codéine est indiquée de façon appropriée. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement à la codéine ou lors de l'administration d'un antagoniste des opiacés. Le patient recevant un traitement prolongé doit donc être sevré progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur.

Dépression du SNC : On doit administrer la codéine uniquement avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante d'autres analgésiques opiacés, d'anesthésiques

généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, d'hypnosédatifs, d'antidépresseurs tricycliques et d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool). La dépression respiratoire, l'hypotension et la sédation profonde ou le coma peuvent en résulter.

La douleur intense a un effet antagoniste sur les effets dépresseurs subjectifs et respiratoires des analgésiques opiacés. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement. Les patients qui doivent subir une cordotomie ou une autre interruption des voies de transmission de la douleur ne devraient pas recevoir **Codeine Contin** dans les 24 heures suivant l'intervention.

Administration pendant la grossesse : Les études animales réalisées avec un certain nombre d'opiacés, y compris la codéine, ont indiqué la possibilité d'effets tératogènes. On ignore si la codéine peut être nocive pour le fœtus humain quand elle est administrée pendant la grossesse ou si elle peut influencer la capacité de reproduction. Comme la codéine traverse la barrière placentaire, on ne prescrira **Codeine Contin** aux femmes enceintes que si les avantages anticipés sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus. Une dépendance et des signes de sevrage ont été signalés chez les nouveau-nés dont les mères prenaient des opiacés régulièrement durant leur grossesse. Ces signes comprennent : l'irritabilité, les pleurs excessifs, les tremblements, l'hyperréflexie, la fièvre, les vomissements et la diarrhée. Les signes apparaissent habituellement durant les premiers jours de la vie.

PRÉCAUTIONS

Dépression respiratoire : On doit utiliser la codéine avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire nettement réduite ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie. Ces patients sont souvent moins sensibles à l'action stimulante du gaz carbonique sur le centre respiratoire et l'effet dépresseur de la codéine sur la respiration peut réduire la fonction respiratoire jusqu'à l'apnée.

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs de la codéine sur la respiration et sa capacité à augmenter la pression du liquide céphalo-rachidien peuvent être nettement accrus en présence d'une augmentation préexistante de la pression intracrânienne due à un traumatisme. De plus, la codéine peut entraîner de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique dans les cas de traumatisme crânien. Chez ces patients, la codéine ne doit être utilisée qu'avec une extrême prudence et uniquement si son administration est jugée essentielle.

Hypotension : L'administration 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 comme les phénothiazines ou certains anesthésiques.

Pathologies abdominales aiguës : La codéine s'est montrée capable de diminuer la motilité intestinale. La codéine peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique de l'état des patients souffrant d'abdomen aigu.

Groupes vulnérables : On doit administrer la codéine avec prudence et à des doses réduites aux personnes âgées ou débilitées, aux patients dont la fonction hépatique ou rénale est très réduite et à ceux atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, d'hypertrophie prostatique ou de rétrécissement urétral.

Utilisation durant le travail ou l'accouchement : La codéine traverse la barrière placentaire et son administration pendant le travail peut entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Si la mère a reçu des analgésiques narcotiques durant le travail, les nourrissons nouveau-nés devraient être observés étroitement pour tout signe de dépression. La réanimation peut être nécessaire.

Utilisation durant l'allaitement : Chez les mères allaitantes qui sont des métaboliseurs ultra-rapides de la codéine, il pourrait y avoir des concentrations de morphine dans le sérum et le lait maternel plus élevées que prévu. La toxicité de la morphine chez les bébés peut causer une somnolence excessive, de l'hypotonie et une difficulté à s'allaiter ou à respirer. Dans les cas graves, la dépression respiratoire et le décès peuvent survenir. On devrait utiliser la dose efficace la plus faible pendant le temps le plus court possible. Les mères allaitantes devraient être informées de surveiller soigneusement le nourrisson durant le traitement pour tout signe et symptôme de toxicité de la morphine, comme une augmentation de la somnolence ou de la sédation, une difficulté à allaiter, des

difficultés respiratoires et une baisse du tonus, et de consulter un médecin si on observait de tels signes ou symptômes.

Conduite automobile et manœuvre de machines dangereuses : La codéine peut altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour exécuter des tâches pouvant être dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou la manœuvre de machines. Les patients doivent en être avertis.

Interactions médicamenteuses : On doit également prévenir les patients des effets de la codéine quand elle est administrée avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris d'autres opiacés, les phénothiazines, les hypnotiques et l'alcool. L'effet analgésique de la codéine est potentialisé par les amphétamines, la chlorpromazine et le méthocarbamol. Les dépresseurs du SNC, comme les autres opiacés, les anesthésiques, les sédatifs, les hypnotiques, les barbituriques, les phénothiazines, l'hydrate de chloral et le glutéthimide peuvent stimuler les effets dépresseurs de la codéine. Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (y compris le chlorhydrate de procarbazine) ne doivent pas être pris à moins de deux semaines de l'utilisation. Les antihistaminiques à base de pyrazolidone, les bêta-bloquants et l'alcool peuvent aussi augmenter les effets dépresseurs de la codéine. Quand on envisage l'administration concomitante de ces agents, on doit réduire la posologie de l'un de ces agents ou des deux.

Études de dissolution *in vitro* de l'interaction avec l'alcool : Des concentrations accrues d'alcool dans le milieu de dissolution ont entraîné une légère diminution de la libération de codéine des comprimés **Codeine Contin**.

Les analgésiques agonistes/antagonistes opiacés mixtes (c.-à-d., la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine) doivent être administrés avec prudence à un patient qui a reçu ou qui reçoit un traitement à l'aide d'un analgésique opiacé agoniste pur comme la codéine. Dans ce cas, les analgésiques agonistes/antagonistes mixtes peuvent atténuer l'effet analgésique de la codéine et/ou peuvent précipiter des symptômes de sevrage chez ces patients.

La codéine peut augmenter l'activité anticoagulante de la coumarine ainsi que celle d'autres anticoagulants.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables de **Codeine Contin[®]** (comprimés de codéine à libération contrôlée) sont similaires à ceux des autres analgésiques opiacés et représentent une extension des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les plus grands risques associés à la codéine sont la dépression respiratoire, la dépression du système nerveux central et, à un moindre degré, la dépression circulatoire.

Les effets secondaires le plus fréquemment observés sont la sédation, les nausées, les vomissements, la constipation, la sensation vertigineuse, les étourdissements et la transpiration.

Sédation : La sédation est un effet secondaire fréquent des analgésiques opiacés, particulièrement chez les sujets n'ayant jamais pris d'opiacés. La sédation est également due, en partie, au fait que le soulagement de la douleur persistante permet souvent aux patients de récupérer après une fatigue

prolongée. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opiacés en trois à cinq jours et, dans la mesure où elle n'est pas trop marquée, la sédation ne requiert pas d'autre traitement que des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, on doit réduire la posologie de l'opiacé et envisager les autres causes possibles. Par exemple : administration concomitante d'agents dépresseurs du SNC, insuffisance hépatique ou rénale, métastases au cerveau, hypercalcémie ou insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, on peut l'augmenter de nouveau avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Des étourdissements et une démarche instable peuvent être dus à une hypotension orthostatique, en particulier chez les sujets âgés ou débilisés, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire habituel au début d'un traitement par des analgésiques opiacés et on pense qu'elles sont provoquées par le déclenchement de la zone gâchette des chimiorécepteurs, la stimulation du système vestibulaire et le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue avec la poursuite du traitement par des analgésiques opiacés. Quand on instaure un traitement par un opiacé en cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez le patient cancéreux qui développe des nausées, la recherche des causes des nausées devrait inclure la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante d'agents aux propriétés émétogènes. Des nausées persistantes qui ne répondent pas à une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique liée aux opiacés et peuvent être accompagnées d'autres symptômes, notamment l'anorexie, la satiété rapide,

les vomissements et la sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent au traitement chronique par des agents de motilité digestive.

Constipation : Pratiquement tous les patients qui prennent des opiacés de façon chronique éprouvent des problèmes de constipation. Dans certains cas, spécialement chez les personnes âgées et les sujets confinés au lit, un fécalome peut se développer. Il est essentiel d'avertir le patient de cette possibilité et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement prolongé par des opiacés. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et autres mesures appropriées seront utilisés au besoin.

Effets secondaires moins fréquemment observés avec les analgésiques opiacés :

Généraux et SNC : agitation, altérations de l'humeur (nervosité, appréhension, dépression, sensation de flottement, rêves), augmentation de la pression intracrânienne, céphalées, diplopie et myosis, dysphorie, euphorie, faiblesse, hallucinations et désorientation passagères, insomnie, manque de coordination de certains mouvements musculaires, nystagmus, paresthésie, rigidité musculaire, secousses musculaires, tremblements, vue brouillée et troubles visuels

Cardiovasculaires : bradycardie, bouffées congestives au visage, étourdissements, frissons, hypotension, hypertension, palpitations, syncope et tachycardie

Respiratoires : bronchospasme et laryngospasme

Digestifs : altérations du goût, anorexie, crampes, diarrhée, sécheresse de la bouche et spasme des voies biliaires

Génito-urinaires : effets antidiurétiques, rétention urinaire ou retard de miction

Dermatologiques : diaphorèse, prurit et urticaire et autres éruptions cutanées

Syndrome de sevrage (abstinence) : La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, a tendance à apparaître à l'administration chronique d'opiacés. Une crise de sevrage peut être provoquée par l'arrêt du traitement par les opiacés ou à la suite de l'administration d'antagonistes des opiacés. Après l'interruption du traitement, les symptômes de sevrage suivants peuvent se manifester : augmentation inhabituelle de la transpiration, bâillements, chair de poule, crampes d'estomac, diarrhée, douleur physique, éternuements, faiblesse, fièvre inexplicquée, nausées, nervosité ou agitation, perte d'appétit, rhinorrhée, tachycardie, tremblements ou frissons et troubles du sommeil. Ces symptômes sont généralement légers si l'emploi médical des analgésiques opiacés est justifié et si le sevrage est progressif.

SURDOSAGE ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour gérer une situation où une surdose de médicament est soupçonnée, communiquez avec votre centre antipoison régional.

Symptômes : Un surdosage grave d'opiacés peut être caractérisé par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence et/ou du volume respiratoire, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), une somnolence marquée qui évolue en stupeur ou en coma, une flaccidité des muscles squelettiques, une froideur et une moiteur de l'épiderme et, quelquefois, une hypotension et une bradycardie. Un surdosage grave peut provoquer l'apnée, le collapsus circulatoire, l'arrêt cardiaque et la mort.

Traitement : On verra d'abord à établir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies respiratoires et la ventilation contrôlée ou assistée. Le chlorhydrate de naloxone, un antagoniste des opiacés, est un antidote spécifique contre la dépression respiratoire due à un surdosage ou résultant d'une sensibilité inhabituelle aux opiacés. On devrait donc administrer une dose appropriée de l'antagoniste, de préférence par voie intraveineuse. La dose i.v. initiale habituelle de naloxone chez l'adulte est de 0,4 mg ou plus. On procédera en même temps à la réanimation respiratoire. Comme la durée de l'action des opiacés, surtout en formulation à libération prolongée, peut excéder celle de l'antagoniste, le patient doit rester sous surveillance constante et les doses d'antagoniste doivent être répétées au besoin pour maintenir une bonne respiration.

On ne doit pas administrer d'antagoniste en l'absence de dépression respiratoire ou cardiovasculaire cliniquement significative. L'oxygène, les solutés intraveineux, les vasopresseurs et autres mesures de soutien doivent être utilisés au besoin.

Chez un individu physiquement dépendant des opiacés, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des opiacés déclencherà un syndrome de sevrage aigu. La gravité de ce syndrome sera fonction du degré de dépendance physique du patient et de la dose d'antagoniste administrée. Il faut éviter l'emploi d'antagonistes des opiacés chez ce sujet, dans la mesure du possible. Si l'utilisation d'un antagoniste des opiacés est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient présentant une dépendance physique, l'administration devrait se faire avec une extrême prudence, par ajustement posologique, en débutant par une dose représentant environ 10 à 20 % de la dose initiale habituelle.

L'évacuation du contenu gastrique peut s'avérer utile pour éliminer toute quantité de médicament non absorbé par l'organisme, surtout en cas d'administration de préparation à libération prolongée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les comprimés Codeine Contin doivent être avalés entiers et ne doivent être ni mâchés, ni dissous, ni écrasés. La prise de comprimés brisés, mâchés, dissous ou écrasés pourrait entraîner une libération et une absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de codéine. Toutes les concentrations, sauf celle de 50 mg, peuvent être fractionnées. Les demi-comprimés doivent aussi être avalés intacts.

Adultes : Les besoins individuels varient considérablement d'un patient à l'autre en fonction de l'âge, du poids, de l'intensité et de la cause de la douleur et des antécédents médicaux et analgésiques.

Les doses de Codeine Contin[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) sont exprimées en codéine base. Les formulations de phosphate de codéine renferment environ 75 % de codéine base. On peut faire passer les patients qui reçoivent des formulations orales de phosphate de codéine à libération immédiate au traitement sous Codeine Contin en adoptant une posologie quotidienne totale de codéine environ 25 % moindre, divisée en deux doses égales de Codeine Contin administrées à intervalles de 12 heures.

Pour les patients qui reçoivent des associations analgésiques de phosphate de codéine et d'acétaminophène ou d'AAS, le tableau 1 présente un guide des doses initiales et d'entretien recommandées de **Codeine Contin**.

TABLEAU 1
CONVERSION DES ASSOCIATIONS
D'ACÉTAMINOPHÈNE (OU D'AAS) ET DE PHOSPHATE DE CODÉINE

Nombre de comprimés de 30 mg de codéine en association par jour	Dose initiale de Codeine Contin	Dose d'entretien de Codeine Contin
4-6	50 mg q12h	100 mg q12h
7-9	100 mg q12h	150 mg q12h
10-12	150 mg q12h	200 mg q12h
>12	200 mg q12h	au besoin (sans dépasser 300 mg q12h)

Les patients qui souffrent et qui ne prennent présentement pas d'autres analgésiques opiacés, ou qui prennent moins de quatre comprimés par jour de préparation de codéine en association, devraient commencer le traitement à une dose de 50 mg de **Codeine Contin** aux 12 heures, et la dose devrait être ajustée au besoin.

Pour les patients qui reçoivent un autre opiacé, on doit calculer la « dose équivalente en phosphate de codéine orale » de l'analgésique utilisé. Après avoir déterminé la posologie quotidienne totale de l'analgésique utilisé, on peut se servir du tableau 2 pour calculer la posologie quotidienne approximative de phosphate de codéine orale qui devrait procurer une analgésie équivalente. On devrait alors prescrire une dose de **Codeine Contin** environ 25 % moindre, divisée en deux doses égales administrées à intervalles de 12 heures.

Ajustement de la posologie : L'ajustement de la posologie est la clé du succès du traitement par analgésiques opiacés. **Un dosage optimal adapté au soulagement de la douleur du patient doit viser une administration régulière de la plus petite dose possible de codeine a libération contrôlée (Codeine Contin), ce qui permettra l'atteinte de l'objectif global du traitement qui est un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.**

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient. Chez les patients recevant **Codeine Contin** de façon chronique, la dose devrait être augmentée à intervalles de 48 heures jusqu'à celle qui assurera un soulagement satisfaisant de la douleur sans entraîner d'effets secondaires intractables. On n'a pas étudié de posologies de **Codeine Contin** supérieures à 300 mg q12h et, au-delà de ces niveaux, il est préférable de faire passer ces patients à un opiacé comme la morphine, qui est recommandée pour la douleur intense. **Codeine Contin** est conçu pour permettre une administration toutes les 12 heures.

L'apparition répétée de percées de douleur à la fin de l'intervalle entre les doses indique généralement qu'il faut augmenter la posologie plutôt que la fréquence des doses de codeine à libération contrôlée (Codeine Contin).

Ajustement ou baisse de la posologie : Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur, on tentera périodiquement de réduire la dose d'opiacé. L'administration de doses plus faibles ou l'arrêt complet est parfois possible en raison d'un changement dans l'état physique ou mental du patient. Si on doit arrêter le traitement, on peut réduire la dose de l'opiacé selon la procédure suivante : la moitié de la posologie quotidienne antérieure q12h pendant les deux premiers jours, suivie d'une réduction de 25 % tous les deux jours.

Les analgésiques opiacés ne sont peut-être que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, l'algie post-zostérienne, la douleur lancinante, la douleur liée à l'activité et certaines formes de céphalées. On ne doit pas en conclure qu'il ne faut pas faire un essai adéquat de traitement opiacé chez les patients souffrant de l'une ou l'autre de ces formes de douleur chronique, mais il peut être nécessaire d'envisager d'autres formes de soulagement de la douleur assez rapidement chez ces sujets.

Gestion des percées de douleur : Pour les patients qui ont atteint la posologie d'entretien recommandée sans obtenir une analgésie satisfaisante, on peut augmenter la posologie quotidienne totale dans la mesure où les effets secondaires le permettent. Si les percées de douleur persistent malgré les ajustements appropriés de la posologie de **Codeine Contin**, on peut administrer de

l'acétaminophène ordinaire (325-650 mg q4-6h p.r.n. sans dépasser 4000 mg/24 heures). Si on utilise des préparations de phosphate de codéine à libération immédiate ou des associations analgésiques d'acétaminophène et de phosphate de codéine (q4-6h p.r.n.) pour soulager les percées de douleur, les doses de phosphate de codéine* sont de 15, 30, 45, 60 et 90 mg pour les patients recevant 100, 200, 300, 400 et 600 mg/jour de **Codeine Contin**, respectivement.

(*Calcul basé sur une dose de secours de codéine base ne dépassant pas 1/8 de la posologie quotidienne de **Codeine Contin**.)

TABLEAU 2
ANALGÉSIFIQUES OPIACÉS : ÉQUIVALENCE ANALGÉSIFIQUE APPROXIMATIVE¹

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

Références :

¹ Comité consultatif expert sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur chronique intense chez les cancéreux, Santé et Bien-être social Canada : Une monographie sur la conduite à tenir vis-à-vis de la douleur cancéreuse. Ministère de l'Approvisionnement et des Services du Canada, 1987. N° de cat. H42-2/5-1984E.

Foley KM. The treatment of cancer pain. *New Engl J Med*, 1985, 313 (2), 84-95.

Aronoff GM, Evans WO. Pharmacological management of chronic pain: A review. Dans : Aronoff GM, éditeur. *Evaluation and treatment of chronic pain*. 2^e éd. Baltimore (MD) : Williams et Wilkins; 1992. p. 359-368.

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

² La plupart de ces données sont dérivées d'études sur la douleur aiguë traitée par dose unique et devraient être considérées comme une simple approximation lors du processus de sélection des doses à prescrire pour traiter la douleur chronique.

³ Pour la douleur aiguë, la dose orale ou rectale de la morphine est six fois la dose injectable. En cas d'usage chronique toutefois, l'expérience indique que ce rapport est de 2-3:1 (c'est-à-dire que 20-30 mg de morphine orale ou rectale sont équivalents à 10 mg de morphine parentérale).

⁴ Basé sur l'oxycodone orale comme entité simple dans la douleur aiguë.

⁵ Dose équianalgésique extrêmement variable. On calculera de façon individuelle la dose requise par le patient en commençant par l'équivalent de 1/10 de la dose de morphine.

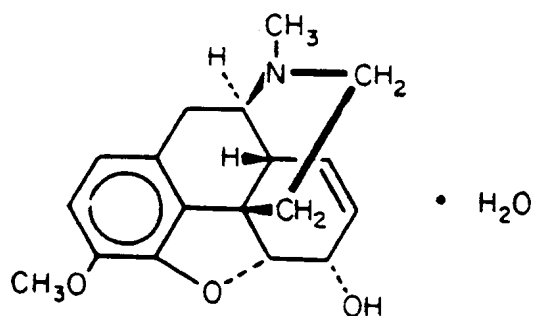
⁶ Ces agents ne sont pas recommandés pour le traitement de la douleur chronique.

⁷ Les agonistes-antagonistes mixtes peuvent précipiter le sevrage chez les patients prenant des agonistes opiacés purs.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nom commun : Monohydrate de codéine

Structure :



Formule moléculaire : C₁₈H₂₁NO₃ • H₂O

Nom chimique : Monohydrate de 7,8-didéhydro-4,5 α -époxy-3-méthoxy-17-méthyl-morphinan-6 α -ol

Poids moléculaire : 317,38

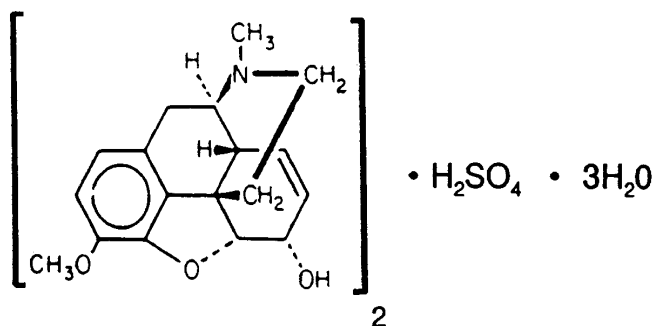
Aspect : Cristaux incolores ou blancs, ou poudre cristalline blanche.

Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans le chloroforme et librement soluble dans l'éther.

Point de fusion : 154-158 °C.

Nom commun : Trihydrate de sulfate de codéine

Structure :



Formule moléculaire : $(\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Nom chimique : Trihydrate de sulfate de 7,8-didéhydro-4,5 α -époxy-3-méthoxy-17-méthyl-morphinan-6 α -ol

Poids moléculaire : 750,87

Aspect : Cristaux blancs ou poudre cristalline blanche.

Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau, librement soluble dans l'eau à 80 °C, très légèrement soluble dans l'alcool, insoluble dans le chloroforme et l'éther.

Point de fusion : 278 °C (anhydre)

Composition :

Ingrédient actif : Codéine

Ingrédients non médicinaux (*toutes les teneurs*) : hydroxyéthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, alcool stéarylique, talc.

Pelliculage de 50 mg : Opadry bleu Y-5-10544

- carmin d'indigo (laque d'aluminium)
- hydroxypropylcellulose
- hydroxypropylméthylcellulose
- polyéthylèneglycol
- dioxyde de titane

Pelliculage de 100 mg : Opadry jaune Y-5-2036

- jaune de quinoléine (laque d'aluminium)
- tartrazine (laque d'aluminium)
- hydroxypropylcellulose
- hydroxypropylméthylcellulose
- polyéthylèneglycol
- dioxyde de titane

Pelliculage de 150 mg : Opadry rouge Y-5-1842

- carmin d'indigo (laque d'aluminium)
- rouge allura (laque d'aluminium)
- hydroxypropylcellulose
- hydroxypropylméthylcellulose
- polyéthylèneglycol
- dioxyde de titane

Pelliculage de 200 mg : Opadry orange Y-5-2467

- jaune soleil F.C.F. (laque d'aluminium)
- hydroxypropylcellulose
- hydroxypropylméthylcellulose
- polyéthylèneglycol
- dioxyde de titane

Stabilité et recommandations de conservation :

Conserver à température ambiante à 15 - 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES

Codeine Contin[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) est offert en teneurs de 50 mg (bleu), 100 mg (jaune), 150 mg (rouge) et 200 mg (orange). Les comprimés **Codeine Contin** de 50 mg contiennent 26,5 mg de monohydrate de codéine et 31,35 mg de trihydrate de sulfate de

codéine (équivalant chacun à 25 mg de codéine anhydre). Les comprimés **Codeine Contin** de 100 mg renferment 53 mg de monohydrate de codéine et 62,7 mg de trihydrate de sulfate de codéine (équivalant chacun à 50 mg de codéine anhydre). Les comprimés **Codeine Contin** de 150 mg renferment 79,5 mg de monohydrate de codéine et 94,1 mg de trihydrate de sulfate de codéine (équivalant chacun à 75 mg de codéine anhydre). Les comprimés **Codeine Contin** de 200 mg renferment 106 mg de monohydrate de codéine et 125,4 mg de trihydrate de sulfate de codéine (équivalant chacun à 100 mg de codéine anhydre).

Les comprimés sont enrobés et ont l'aspect suivant :

- 50 mg - Comprimés enrobés ronds, bleus, portant l'impression PF d'un côté et l'impression CC 50 de l'autre.
- 100 mg - Comprimés enrobés ronds, sécables, jaunes, portant l'impression PF d'un côté et l'impression CC 100 de l'autre.
- 150 mg - Comprimés enrobés ronds, sécables, rouges, portant l'impression PF d'un côté et l'impression CC 150 de l'autre.
- 200 mg - Comprimés enrobés en forme de caplets, sécables, orange, portant l'impression PF d'un côté et l'impression CC 200 de l'autre.

Présentés en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de prendre des comprimés Codeine Contin[®]. De plus, lisez les renseignements que vous recevez à vos renouvellements d'ordonnance, car il pourrait y avoir quelque chose de nouveau. Ces renseignements ne remplacent pas une conversation avec votre médecin sur votre état de santé ou votre traitement. Seuls votre médecin et vous pouvez décider si **Codeine Contin** vous convient. Partagez les renseignements de ce feuillet avec votre entourage.

Qu'est-ce que la codéine?

La codéine est un médicament utilisé pour traiter la douleur légère ou modérée et devrait vous permettre d'augmenter votre bien-être et de vivre de façon plus autonome. La codéine appartient à une classe de médicaments que l'on appelle généralement opiacés, opioïdes ou narcotiques, et comprend aussi le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine et l'oxycodone.

Votre douleur peut s'intensifier ou diminuer de temps en temps et votre médecin devra peut-être modifier la quantité de codéine que vous prenez chaque jour (posologie quotidienne).

Qu'est-ce que Codeine Contin?

Codeine Contin est un comprimé à libération contrôlée contenant de la codéine. **Codeine Contin** est conçu de façon telle que la codéine est libérée lentement sur une période de 12 heures, vous permettant de prendre une dose toutes les 12 heures pour maîtriser votre douleur. **Codeine Contin**

est utilisé pour traiter la douleur légère ou modérée exigeant l'usage prolongé d'une préparation analgésique opiacée.

Les comprimés **Codeine Contin** sont offertes en quatre teneurs : 50 mg (bleu), 100 mg (jaune), 150 mg (rouge) et 200 mg (orange). Vous devrez peut-être prendre plus d'une teneur de comprimés (comprimés de couleur différente) à la fois pour recevoir la posologie quotidienne totale prescrite par le médecin.

Avant de prendre Codeine Contin :

Votre médecin devrait tout connaître de votre état de santé avant de décider si **Codeine Contin** vous convient et quelle est la meilleure posologie quotidienne. Parlez à votre médecin de tous vos problèmes médicaux, particulièrement les suivants : difficulté à respirer ou problèmes de poumons; traumatisme crânien; problèmes de reins ou de foie; problèmes gastro-intestinaux; tension artérielle basse; problèmes de prostate; rétrécissement de l'urètre (étroitesse inhabituelle de l'urètre); problèmes des glandes surrénales, comme la maladie d'Addison; convulsions ou crises d'épilepsie; alcoolisme; hallucinations ou autres problèmes mentaux graves; abus présent ou passé de drogues ou toxicomanie.

Vous devriez aussi dire à votre médecin si vous êtes enceinte, si vous allaitez, ou si vous avez l'intention de devenir enceinte pendant que vous prenez **Codeine Contin**, car ce médicament ne vous convient peut-être pas dans ces circonstances.

N'utilisez pas **Codeine Contin** si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- votre douleur peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle d'autres analgésiques;
- vous avez un problème d'asthme grave ou des problèmes pulmonaires graves;
- vous avez subi des réactions allergiques graves (p. ex., éruptions cutanées graves, urticaire, problèmes de respiration, enflure de la bouche, de la langue, du visage ou d'autres endroits ou étourdissements) lorsque vous avez pris un autre opiacé, notamment la codéine, ou l'un des ingrédients non médicinaux, dans le passé;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- vous souffrez de convulsions;
- vous avez subi une chirurgie il y a moins de 24 heures.

Comment prendre Codeine Contin :

Les comprimés Codeine Contin doivent être avalés entiers et ne doivent être ni mâchés, ni dissous, ni écrasés, puisque cela peut entraîner la libération d'un excédent de codéine, et cela peut vous faire beaucoup de tort. Toutes les teneurs peuvent être divisées en deux, sauf celle de 50 mg. Les comprimés Codeine Contin de 100, 150 et 200 mg sont sécables pour faciliter la coupe en deux, si telles sont les directives de votre médecin. Les demi-comprimés doivent eux aussi être avalés intacts.

Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez Codeine Contin, car cela peut augmenter le risque d'éprouver des effets secondaires dangereux.

Suivez exactement les directives de votre médecin. Les comprimés **Codeine Contin** doivent être pris de façon régulière toutes les 12 heures (avec 4 à 6 onces d'eau) pour prévenir la douleur toute la journée et toute la nuit. Si votre douleur s'intensifie et vous gêne, contactez immédiatement votre médecin qui décidera peut-être d'ajuster votre posologie quotidienne de **Codeine Contin**.

Votre posologie quotidienne de **Codeine Contin** est clairement indiquée sur l'étiquette du flacon. Assurez-vous de suivre exactement les directives indiquées sur l'étiquette : ceci est très important. N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre posologie quotidienne sans consulter votre médecin. Si le médecin modifie votre posologie quotidienne, ne manquez pas d'écrire la nouvelle dose au moment où le médecin vous appelle ou vous voit et suivez exactement les nouvelles directives. Discutez régulièrement de la maîtrise de votre douleur et de tout effet secondaire avec votre médecin, pour déterminer si vous avez encore besoin de **Codeine Contin**. Assurez-vous de n'utiliser **Codeine Contin** que pour le problème pour lequel il vous a été prescrit.

L'arrêt de Codeine Contin :

Consultez votre médecin pour obtenir des instructions sur la façon d'arrêter la prise de **Codeine Contin**. Vous ne devriez pas arrêter de prendre **Codeine Contin** tout d'un coup si vous l'avez pris pendant plus de quelques jours, car cela pourrait entraîner des symptômes inconfortables.

Après l'arrêt de **Codeine Contin**, vous devriez rapporter les comprimés inutilisés à votre pharmacien pour être détruits.

Les effets secondaires possibles pendant que vous prenez Codeine Contin :

Les effets secondaires les plus courants que vous pourriez éprouver sont les suivants : constipation, nausées, somnolence, étourdissements, vomissements, démangeaisons, céphalées, sécheresse de la bouche, faiblesse et transpiration. Parlez-en à votre médecin si ces problèmes se manifestent. Votre médecin vous prescrira peut-être un laxatif et/ou un émollient fécal pour aider à soulager la constipation pendant que vous prenez **Codeine Contin**.

Si vous éprouvez un symptôme quelconque lié à la difficulté de respirer, comme une oppression thoracique ou un sifflement, un évanouissement ou un rythme cardiaque rapide, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous êtes une mère allaitante qui prend de la codéine, appelez votre médecin si vous devenez extrêmement endormie et que vous éprouvez de la difficulté à vous occuper de votre bébé.

Les bébés allaités au sein se nourrissent habituellement aux deux ou trois heures et ne devraient pas dormir plus de quatre heures d'affilée. Si votre bébé montre des signes inhabituels de somnolence accrue, une difficulté à s'allaiter, des difficultés respiratoires ou de la mollesse, parlez immédiatement au médecin du bébé. Si vous ne pouvez joindre le médecin d'emblée, emmenez le bébé à une salle d'urgence.

Surdose :

Les signes les plus importants de surdose sont la suppression respiratoire (respiration anormalement lente ou faible), les étourdissements, la confusion ou la somnolence extrême. Dans le cas où une surdose est soupçonnée, ou si un de ces symptômes survient, appelez immédiatement votre médecin et/ou votre numéro d'urgence local, et/ou votre centre antipoison régional, même si vous ne ressentez aucun malaise.

La prise de Codeine Contin avec d'autres médicaments :

Vous ne devriez pas prendre **Codeine Contin** si vous prenez présentement (ou avez récemment arrêté de prendre) l'un des médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex., Nardil[®], Parnate[®]).

Parlez à votre médecin de tous les médicaments que vous prenez. Votre médecin devrait décider si vous pouvez prendre **Codeine Contin** avec d'autres médicaments. Les voici :

- autres opiacés, anesthésiques, sédatifs, hypnotiques, barbituriques, phénothiazines, amphétamines, chlorpromazine, méthocarbamol, certains médicaments pour le cœur (p. ex., bêta-bloquants), anticoagulants (coumarine ou autres anticoagulants), hydrate de chloral et glutéthimide (non offert au Canada);
- antihistaminiques ou somnifères (ces médicaments peuvent déprimer la respiration ou le niveau de conscience);
- médicaments que vous achetez vous-même sans ordonnance;
- tout remède à base de plantes médicinales que vous pouvez prendre.

Conduite automobile / autres activités :

Vous devriez éviter la conduite automobile, la manœuvre de machinerie dangereuse ou toute autre tâche nécessitant de la vigilance constante pendant les premiers jours de traitement avec **Codeine Contin**, ou après un changement de votre posologie quotidienne, car vous pourriez éprouver de la somnolence ou de la sédation. Si la somnolence ou la sédation survient, n'entreprenez pas de telles activités avant d'en avoir parlé avec votre médecin.

Abus, toxicomanie, dépendance physique :

Il y a un risque d'abus ou de toxicomanie avec tous les opiacés. Certains patients, particulièrement ceux qui peuvent avoir abusé des drogues dans le passé, peuvent avoir un risque plus élevé d'abus ou de toxicomanie lorsqu'ils prennent des opiacés, notamment **Codeine Contin**.

Les patients qui ont pris **Codeine Contin** pendant un certain temps peuvent développer une dépendance physique, et ne devraient pas arrêter brutalement de le prendre. Toutefois, la dépendance physique n'est pas la même chose que la toxicomanie.

Si vous avez des inquiétudes à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique, veuillez en parler à votre médecin.

Renouvellement de l'ordonnance de Codeine Contin :

Chaque fois que vous aurez besoin de plus de **Codeine Contin**, vous devrez obtenir une nouvelle ordonnance écrite de votre médecin. Il est donc important que vous communiquiez avec votre médecin au moins trois jours ouvrables avant l'épuisement de votre réserve de médicament.

Il est très important de ne sauter aucune dose. Si vous sautez une dose, prenez-la dès que possible, mais si s'il est presque le temps de prendre votre prochaine dose, alors sautez la dose oubliée. Ne prenez pas deux doses à la fois, à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Si vous sautez plusieurs doses de suite, parlez-en à votre médecin avant de recommencer.

N'essayez pas d'obtenir d'ordonnances supplémentaires de **Codeine Contin** auprès d'autres médecins – à moins que la responsabilité de la prise en charge de votre douleur ait été transférée à un autre médecin.

Si votre douleur s'intensifie ou si vous développez d'autres symptômes à la suite de la prise de **Codeine Contin**, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Conservation de Codeine Contin

Codeine Contin contient un médicament opiacé et doit être conservé dans un endroit sûr pour prévenir le vol et l'abus. Ne donnez **Codeine Contin** qu'à la personne pour qui il a été prescrit, parce qu'il peut faire beaucoup de tort à toute autre personne. Gardez **Codeine Contin** hors de la portée des enfants. Un surdosage accidentel chez un enfant est dangereux et peut entraîner la mort. Gardez **Codeine Contin** dans un endroit frais et sec, entre 15 et 30 °C.

Ce feuillet résume les renseignements importants sur **Codeine Contin**. Si vous désirez de plus amples renseignements, parlez à votre médecin et/ou à votre pharmacien, ou communiquez avec le fabricant, Purdue Pharma, au 1-800-387-5349.

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamique : La codéine et les agonistes apparentés produisent leurs principaux effets sur le SNC et les intestins en agissant comme agonistes sur de certains récepteurs saturables des opiacés dans le SNC et dans d'autres tissus, en particulier les récepteurs μ . Le mode d'action analgésique des opiacés ne se situe pas au niveau des foyers périphériques mais plutôt au niveau de la moelle épinière et des centres nerveux supérieurs où on pense qu'ils modifient la transmission des influx nerveux. Les propriétés antitussives de la codéine peuvent être dues à son action non pas au niveau des récepteurs μ , mais au niveau d'autres récepteurs qui ne sont pas sensibles à la naloxone.

On a avancé que l'efficacité analgésique de la codéine est due en partie à la morphine, qui est un métabolite de la codéine. Mais de récentes études identifiant la formation endogène de la codéine et la fixation de la codéine et de ses métabolites aux récepteurs μ soutiennent la présence d'un effet analgésique de la codéine elle-même.

La codéine et les autres opiacés agissent sur les centres respiratoires du tronc cérébral, réduisant leur réponse aux augmentations de la tension du dioxyde de carbone et entraînant une dépression respiratoire.

Les nausées et vomissements sont essentiellement dus à la stimulation par l'opiacé de la zone gâchette des chimiorécepteurs dans l'area postrema de la medulla, bien que la stimulation du système vestibulaire et un ralentissement de la vidange gastrique puissent y contribuer.

Les effets des opiacés sur la fonction cardiaque sont négligeables. Toutefois, la vasodilatation périphérique peut entraîner une sensation vertigineuse, des étourdissements et une perte de connaissance chez les patients ambulatoires. La stimulation de la sécrétion histaminique par les opiacés peut également être responsable de cette hypotension. La sécrétion d'histamine peut entraîner la dilatation des vaisseaux sanguins cutanés entraînant une sensation de congestion et de chaleur sur la peau. Le prurit et la transpiration surviennent fréquemment après l'administration de codéine et peuvent être une réaction à la sécrétion d'histamine. Le prurit peut également être dû à l'activation de systèmes neuraux étant donné que les opiacés qui n'entraînent pas de libération d'histamine causent également un prurit.

La principale action des agents du type codéine sur le système gastro-intestinal est une baisse de la motilité : les contractions propulsives dans l'intestin grêle sont diminuées et les ondes péristaltiques propulsives dans le côlon sont diminuées ou éliminées. Cela explique l'effet secondaire fréquemment observé de la constipation à la suite de l'administration d'opiacé. Le mécanisme d'action de cette réaction est probablement une association d'effets locaux sur l'intestin et d'effets sur les centres du SNC régulant la motilité intestinale.

TOXICOLOGIE

Animale : La DL₅₀ de codéine orale chez la souris et le rat, telle que déterminée par 15 chercheurs différents, variait de 237 à 640 mg/kg. Les études animales réalisées avec un certain nombre d'opiacés, y compris la codéine, ont indiqué la possibilité d'un effet tératogène. Aucune étude de longue durée satisfaisante n'a été réalisée auprès d'animaux pour déterminer si la codéine présente un potentiel carcinogène.

Humaine : Un surdosage de codéine peut entraîner des effets toxiques, mais la sensibilité aux opiacés variant beaucoup d'une personne à l'autre, il est difficile de déterminer la dose toxique ou létale exacte d'un opiacé quelconque.

RÉFÉRENCES

1. Arkininstall W, Sandler A, Goughnour B, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of controlled release codeine in chronic nonmalignant pain: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 1995;62:169-78.
2. Band CJ, Band PR, Deschamps M, Besner J-G, Coldman AJ. Human pharmacokinetic study of immediate-release (codeine phosphate) and sustained-release (Codeine Contin) codeine. *J Clin Pharmacol* 1994;34:938-43.
3. Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, Houde RW. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. I. Comparisons of oral with intramuscular codeine and of oral with intramuscular oxycodone. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;207(1):92-100.
4. Chary S, Goughnour BR, Moulin DE, Thorpe WR, Harsanyi Z, Darke AC. The dose-response relationship of controlled-release codeine (Codeine Contin) in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:363-71.
5. Chau TT, Carter FE, Harris LS. 3H-Codeine binding in the guinea pig lower brain stem. *Pharmacology* 1982; 25:12-17.
6. Eddy NB, Friebel H, Hahn K, Halbach H. Codeine and its alternates for pain and cough relief. *Bull WHO* 1968;38:673-741.

7. Dhaliwal HS, Sloan P, Arkinstall WW, Thirlwell MP, Babul N, Harsanyi Z, et al. Randomized evaluation of controlled-release codeine and placebo in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:612-23.
8. Findlay JWA, Butz RF, Welch RM. Specific radioimmunoassays for codeine and morphine. Metabolism of codeine to morphine in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977;17(4):595-603.
9. Findlay JWA, Butz RF, Welch RM. Codeine kinetics as determined by radioimmunoassay. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22(4):439-46.
10. Findlay JWA, Jones EC, Butz RF, Welch RM. Plasma codeine and morphine concentrations after therapeutic oral doses of codeine-containing analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24(1):60-8.
11. Guay DRP, Awni WM, Halstenson CE, Findlay JW, Opsahl JA, Abraham PA, et al. Pharmacokinetics of codeine after single- and multiple-oral-dose administration to normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 1987;27:983-7.
12. Hull JH, Findlay JW, Rogers JF, Welch RM, Butz RF, Bustrack JA. An evaluation of the effects of smoking on codeine pharmacokinetics and bioavailability in normal human volunteers. *Drug Intell Clin Pharm* 1982;16:849-50.

13. Jaffe JH, Martin WR. Narcotic analgesics and antagonists. Dans : Goodman LS, Gilman A, éd. The pharmacological basis of therapeutics, 5^e éd., New York:Macmillan Press, 1975:245.
14. Kay DC, Gorodetzky CW, Martin WR. Comparative effects of codeine and morphine in man. J Pharmacol Exp Ther 1967;156(1):101-6.
15. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in non-malignant pain. J Pain Symptom Manage 1990;5:S46-S62.
16. Portenoy RK, Foley KM, Inturissi CE. The nature of opioid responsiveness and its implication for neuropathic pain: New hypotheses derived from studies of opioid infusions. Pain 1990;43:273-86.
17. Portenoy RK. Cancer Pain: Pathophysiology and syndromes. Lancet 1992;339:1026-31.
18. The Purdue Frederick Company. A crossover bioavailability study of Codeine Contin 100 mg tablets and codeine sulfate tablets 60 mg immediate release tablets. Le rapport final de l'étude. Norwalk, CT: Medical Department; 20 février, 1986. Étude n^o : CC82-1001. Menée par : Biodecision Laboratories; Pittsburgh, PA, 1986. Données internes.
19. The Purdue Frederick Company. A cross-over bioavailability study of single dose comparison of Codeine Contin 100 mg tablets and codeine phosphate 60 mg liquid. Le rapport final de

- l'étude. Norwalk, CT: Medical Department; 25 avril, 1986. Étude n° : CC83-0705. Menée par : Biodecision Laboratories; Pittsburgh, PA, 1986. Données internes.
20. The Purdue Frederick Company. Steady-state bioavailability of one Codeine Contin 100 mg tablet q12h and 50 mg immediate release codeine phosphate solution, q6h. Le rapport final de l'étude. Norwalk, CT : Medical Department; 11 octobre, 1990. Étude no : CC86-0205. Menée par : Phamaco Dynamics Research Inc.; Austin TX, 1990. Données internes.
21. The Purdue Frederick Company. A comparative randomized bioavailability study of one Codeine Contin 100 mg tablet, one Codeine Contin 150 mg tablet and one 200 mg Codeine Contin tablet relative to 100 mg of immediate-release Codeine Contin liquid in normal volunteers. Le rapport final de l'étude. Norwalk, CT: Medical Department; 7 décembre, 1988. Étude no : CC86-0606. Données internes.
22. The Purdue Frederick Company. A single dose randomized crossover bioavailability study of one Codeine Contin 100 mg tablet in fed vs. fasted subjects. Le rapport final de l'étude. Norwalk, CT: Medical Department; 20 avril, 1989. Étude no : CC86-0902. Données internes.
23. The Purdue Frederick Company. Double-blind, randomized, single dose, parallel group study to assess the analgesic efficacy and safety of Codeine Contin, acetaminophen with codeine and placebo in pain due to oral surgery. Le rapport final de l'étude. Norwalk, CT: Medical Department; 30 janvier, 1990. Étude no : CC87-0103. Données internes.

24. The Purdue Frederick Company. A pilot study to determine the comparative analgesic efficacy of Trilisate, Trilisate with Codeine Contin, and Phenaphen with Codeine No. 3, in patients with postsurgical dental pain. Le rapport final de l'étude. Norwalk, CT: Medical Department; 12 décembre, 1988. Étude no : CC88-0501. Données internes.
25. The Purdue Frederick Company. Double-blind comparative study evaluating the safety and analgesic efficacy of controlled-release codeine (Codeine Contin tablets) given twice a day with prn supplements of acetaminophen and acetaminophen with codeine given as needed in patients with stable mild to moderately severe low back pain. Le rapport final de l'étude. Norwalk, CT: Medical Department; 2 mars, 1994. Étude no : CC90-1107. Données internes.
26. The Purdue Frederick Company. A single-dose, four-way, crossover bioavailability study of one (1) controlled-release codeine 100 mg tablet formulation with and without food and codeine phosphate liquid 100 mg with and without food. Le rapport final de l'étude. Norwalk, CT: Medical Department; 16 décembre, 1993. Étude no : CC91-0304. Données internes.
27. Quiding H, Oikarinen V, Sane J, Sjöblad A-M. Analgesic efficacy after single and repeated doses of codeine and acetaminophen. *J Clin Pharmacol* 1984;24:27-34.
28. Quiding H, Anderson P, Bondesson U, Boréus LO, Hynning P-Å. Plasma concentrations of codeine and its metabolite, morphine, after single and repeated oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:673-7.

29. Quiding H, Lundqvist G, Boreus LO, Bondesson U, Ohrvik J. Analgesic effect and plasma concentrations of codeine and morphine after two dose levels of codeine following oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:319-23.
30. Scott JF, ed. *Cancer Pain: A Monograph on the Management of Cancer Pain*: Ministry of Supply and Services Canada. 1984 No de cat. H42-2/5-1984E.
31. Sunshine A, Laska EM, Olsen NZ. Analgesic effects of oral oxycodone and codeine in the treatment of patients with postoperative, postfracture, or somatic pain. Dans : Foley KM and Inturrisi CE., éd. *Advances in pain research and therapy*. Vol. 8. Raven Press, New York, 1986;225-34.