

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

CODEINE CONTIN®

Comprimés de codéine à libération contrôlée

Comprimés, 50, 100, 150 et 200 mg, pour la voie orale

Norme de Purdue Pharma

Analgésique opioïde

Purdue Pharma
3381 Steeles Avenue East Suite 310
Toronto, ON
M2H 3S7

Date d'approbation initiale :
2 juin 1995

Date de révision :
7 juillet 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 237940

CODEINE CONTIN® est une marque déposée de Purdue Pharma.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

- 1 INDICATIONS, sept. 2018
- 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants, sept. 2018
- 2 CONTRE-INDICATIONS, sept. 2018
- 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE, sept. 2018
- 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Rotation des opioïdes, sept. 2018
- 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Ajustement ou réduction de la posologie, sept. 2018
- 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Enfants de moins de 12 ans, sept. 2018
- 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Utilisation en cas de toxicomanie ou d'alcoolisme, sept. 2018
- 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, sept. 2018
- 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, juil. 2020
- 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, sept. 2018
- 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique. juil. 2020
- 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, Apnée du sommeil, juil. 2020
- 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, sept. 2018
- 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.2 Allaitement, sept. 2018
- 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants, sept. 2018
- 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.2 Aperçu, sept. 2018
- 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Enfants, sept. 2018

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7

4.1	Considérations posologiques	7
4.2	Posologie recommandée et modification posologique	7
4.3	Administration.....	11
4.4	Dose oubliée.....	11
5	SURDOSAGE.....	11
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT.....	13
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	14
7.1	Populations particulières.....	22
7.1.1	Femmes enceintes.....	22
7.1.2	Allaitement	23
7.1.3	Enfants (< 18 ans).....	23
7.1.4	Personnes âgées (> 65 ans)	24
7.1.5	Études de dissolution <i>in vitro</i> sur l'interaction avec l'alcool	24
7.1.6	Insuffisance hépatique.....	24
7.1.7	Insuffisance rénale.....	24
8	EFFETS INDÉSIRABLES	24
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	24
8.2	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	25
8.3	Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	26
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	26
9.1	Encadré « Interactions médicamenteuses graves »	26
9.2	Aperçu	27
9.3	Interactions médicament-médicament.....	27
9.4	Interactions médicament-aliment.....	28
9.5	Interactions médicament-plante médicinale.....	28
9.6	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	28
9.7	Interactions médicament-style de vie.....	28
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
10.1	Mode d'action	28
10.2	Pharmacodynamique.....	29
10.3	Pharmacocinétique	30
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	32
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		33
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
14	ESSAIS CLINIQUES	35
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	35
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....		36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CODEINE CONTIN[®] (comprimés de codéine à libération contrôlée) est indiqué pour le soulagement de la douleur légère ou modérée chez les adultes exigeant l'emploi prolongé d'une préparation analgésique opioïde.

CODEINE CONTIN n'est pas indiqué comme traitement analgésique au besoin.

1.1 Enfants

Enfants : Indépendamment du contexte clinique, la codéine, y compris CODEINE CONTIN, ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 12 ans en raison du risque de toxicité associé aux opioïdes, attribuable à sa conversion variable et imprévisible en morphine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CODEINE CONTIN n'a pas été étudié chez les enfants. Par conséquent, l'utilisation de CODEINE CONTIN n'est pas recommandée chez les patients de plus de 12 ans et de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée; il convient de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique et de l'augmenter progressivement, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

CODEINE CONTIN est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et conditionnement;
- chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique ou que l'on soupçonne d'en être atteints (par ex., une occlusion intestinale, un rétrécissement), de toute maladie ou de tout trouble qui affecte le transit intestinal (p. ex., un iléus de n'importe quel type);
- chez les patients que l'on soupçonne d'être atteints d'abdomen aigu (p. ex., une appendicite ou une pancréatite aiguë);
- chez les patients souffrant de douleurs intermittentes ou de courte durée qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques;

- chez les patients souffrant de douleurs aiguës ou légères qui peuvent être prises en charge par des analgésiques à libération immédiate;
- chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, d'un trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique;
- chez les patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, d'une hausse des taux de dioxyde de carbone (CO₂) dans le sang ou de cœur pulmonaire;
- chez les patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens ou de troubles convulsifs.
- chez les patients atteints d'une grave dépression du système nerveux central (SNC), d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne ou d'un traumatisme crânien;
- chez les métaboliseurs ultra-rapides à cause du génotype CYP2D6, qui transforment la codéine en son métabolite actif de manière plus rapide et plus complète que d'autres personnes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de décès chez les métaboliseurs ultra-rapides de la codéine; SYMPTÔMES ET TRAITEMENT du SURDOSAGE, Codéine);
- chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours d'un tel traitement);
- chez les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement (voir ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- chez les enfants (< 18 ans) ayant subi une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie pour le traitement d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Restrictions concernant l'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage liés à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées, et des risques de surdose et de décès avec les préparations opioïdes à libération contrôlée, CODEINE CONTIN® (comprimés de codéine à libération contrôlée) doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (p. ex., les analgésiques non opioïdes) se sont révélées inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne seraient pas en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mésusage

CODEINE CONTIN présente des risques de dépendance, d'abus et de mésusage liés à l'utilisation des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire CODEINE CONTIN, il faut évaluer les risques pour chaque patient, et tous les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de prévenir l'apparition de ces comportements ou affections (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). CODEINE CONTIN doit être conservé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou le mésusage.

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital : SURDOSE

Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle pourrait survenir avec l'utilisation de CODEINE CONTIN. Les nourrissons exposés *in utero* ou par le lait maternel courent un risque de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital pendant l'accouchement ou pendant l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale pour déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement à l'instauration du traitement par CODEINE CONTIN ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés CODEINE CONTIN doivent être avalés entiers. Le fait de couper, de briser, d'écraser, de mâcher ou de dissoudre les comprimés CODEINE CONTIN peut entraîner des effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). De plus, il faut informer les patients des dangers liés à la prise d'opioïdes, y compris les surdoses mortelles.

Exposition accidentelle

Même une seule dose de CODEINE CONTIN ingérée de manière accidentelle, en particulier par un enfant, peut donner lieu à une surdose mortelle de codéine (pour connaître les directives relatives à une élimination adéquate, voir CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

L'emploi prolongé de CODEINE CONTIN par la mère pendant la grossesse peut causer un syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, un trouble pouvant mettre la vie en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions avec l'alcool

La prise concomitante d'alcool et de CODEINE CONTIN doit être évitée parce qu'elle peut entraîner des effets additifs dangereux pouvant causer des troubles graves ou la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

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

- Réserver la prescription concomitante de CODEINE CONTIN et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients à qui les options thérapeutiques de rechange ne conviennent pas.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Suivre les patients pour détecter d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Toutes les doses d'opioïdes sont associées à un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente avec la dose. Pour le soulagement de la douleur non cancéreuse non palliative chronique, il est recommandé de ne pas dépasser 600 mg (équivalent de 90 mg de morphine) de CODEINE CONTIN par jour. Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire CODEINE CONTIN, car la probabilité d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur ainsi que du niveau de tolérance du patient. De plus, il faut évaluer régulièrement l'intensité de la douleur pour établir la dose la plus adéquate et déterminer s'il faut poursuivre l'administration de CODEINE CONTIN (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la posologie).

CODEINE CONTIN doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces ou ne sont pas tolérées.

CODEINE CONTIN 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 une libération et une absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle de codéine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Toutes les concentrations, sauf celle de 50 mg, peuvent être fractionnées en deux. Les demi-comprimés doivent aussi être avalés intacts.

Enfants de moins de 12 ans : Quel que soit le contexte clinique, la codéine, y compris CODEINE CONTIN, ne doit pas être utilisée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison du risque de toxicité associé aux opioïdes, attribuable à sa conversion variable et imprévisible en morphine (voir INDICATIONS).

CODEINE CONTIN doit être utilisé avec prudence dans les 12 heures précédant une intervention chirurgicale et ne doit pas être administré peu de temps (de 12 à 24 heures) après une intervention chirurgicale à moins que le patient soit ambulatoire et que ses fonctions gastro-intestinales soient normales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations périopératoires).

CODEINE CONTIN n'est pas indiqué pour l'administration par voie rectale.

Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas recevoir CODEINE CONTIN.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation chez les enfants (voir INDICATIONS).

Adultes (≥ 18 ans) : Les besoins posologiques varient considérablement d'un patient à l'autre en fonction de l'âge et du poids, de l'intensité et de la cause de la douleur, ainsi que des antécédents médicaux et analgésiques du patient.

Les doses de CODEINE CONTIN sont exprimées en codéine base. Les préparations de phosphate de codéine renferment environ 75 % de codéine base. On peut faire passer les patients qui reçoivent une préparation orale de phosphate de codéine seul à libération immédiate au traitement par 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.

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

Les patients qui souffrent et qui ne prennent pas déjà d'autres analgésiques opioïdes, ou qui prennent moins de 4 comprimés par jour d'une préparation de codéine en association, devraient commencer le traitement par une dose de 50 mg de CODEINE CONTIN aux 12 heures; la dose devrait ensuite être ajustée au besoin.

Patients recevant actuellement des opioïdes

Pour les patients qui reçoivent des associations analgésiques de phosphate de codéine et d'acétaminophène ou d'acide acétylsalicylique (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 à 6	50 mg aux 12 h	100 mg aux 12 h
7 à 9	100 mg aux 12 h	150 mg aux 12 h
10 à 12	150 mg aux 12 h	200 mg aux 12 h
> 12	200 mg aux 12 h	Au besoin (maximum de 300 mg aux 12 h)

Pour les patients qui reçoivent un autre opioïde, 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 pour compenser le passage du phosphate de codéine à la codéine base. Cette dose doit être divisée en deux doses égales administrées à intervalles de 12 heures. Des réductions additionnelles de la dose devraient également être envisagées en raison de la tolérance croisée incomplète entre les opioïdes.

Rotation des opioïdes

Les facteurs de conversion des opioïdes peuvent varier en fonction de la cinétique qui est régie par des facteurs génétiques et autres. Quand un opioïde est remplacé par un autre, il faut envisager **de réduire de 25 à 50 % la dose calculée** pour réduire au minimum le risque de surdose. Par la suite, la dose peut être augmentée, au besoin, jusqu'à la dose d'entretien adéquate.

Tableau 2 – Tableau de conversion des opioïdes^a

Opioïde	Pour convertir en équivalent morphine oral	Pour convertir depuis la morphine orale, multiplier par	Dose quotidienne équivalant à 90 mg de morphine
Morphine	1	1	90 mg
Codéine	0,15	6,67	600 mg
Hydromorphone	5	0,2	18 mg
Oxycodone	1,5	0,667	60 mg
Tapentadol	0,3-0,4	2,5-3,33	300 mg
Tramadol	0,1-0,2	6	***
Méthadone	L'équivalence de dose de morphine n'a pas été établie de façon fiable.		

*** La dose quotidienne maximum recommandée de tramadol est de 300 à 400 mg selon la préparation.

a) D'après les lignes directrices canadiennes de 2017 sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur non cancéreuse chronique. Université McMaster; 2017.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Il faut entreprendre le traitement par CODEINE CONTIN avec prudence chez ces patients en administrant une faible dose ou en espaçant davantage les prises, et augmenter graduellement la dose tout en surveillant étroitement les effets indésirables. En raison du risque de toxicité, il est recommandé d'administrer une dose réduite aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Patients atteints d'insuffisance rénale

En raison du risque de toxicité, il est recommandé d'administrer une dose réduite aux patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Il est possible que la clairance du médicament soit ralentie et que ses métabolites s'accumulent davantage, ce qui entraîne une concentration plasmatique beaucoup plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale que chez les patients ayant une fonction rénale normale. Il faut entreprendre le traitement avec prudence chez ces patients en administrant une faible dose de CODEINE CONTIN ou en espaçant davantage les prises, et augmenter graduellement la dose tout en surveillant étroitement les effets indésirables.

Patients âgés

Une dépression respiratoire est survenue à la suite de l'administration de doses initiales élevées d'opioïdes à des patients âgés qui n'étaient pas tolérants aux opioïdes ou qui recevaient ce traitement conjointement avec d'autres médicaments pouvant causer une dépression respiratoire. Il convient de commencer l'administration de CODEINE CONTIN par la plus faible dose de la gamme posologique et de l'augmenter graduellement jusqu'à l'obtention de l'effet recherché (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Utilisation avec des médicaments non opioïdes

Si un analgésique non opioïde est déjà utilisé, son administration peut être poursuivie. Si l'analgésique non opioïde est abandonné, une augmentation de la dose de l'opioïde devrait être

envisagée pour compenser les effets de l'analgésique non opioïde. CODEINE CONTIN peut être administré conjointement avec des analgésiques non opioïdes aux doses habituelles sans danger.

Ajustement de la posologie

Le succès d'un traitement par un analgésique opioïde repose sur l'ajustement posologique. **L'optimisation de la posologie adaptée au soulagement de la douleur du patient devrait viser l'administration régulière de la plus faible dose de codéine à libération contrôlée (CODEINE CONTIN) qui permettra d'atteindre l'objectif thérapeutique global qui est d'obtenir 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. Les posologies de CODEINE CONTIN supérieures à 300 mg aux 12 h n'ont pas fait l'objet d'études et, au-delà de ces niveaux, il est préférable de faire passer ces patients à un opioïde 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 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 codéine à libération contrôlée (CODEINE CONTIN).

Ajustement ou réduction de la posologie

La dépendance physique, accompagnée ou non d'une dépendance psychologique, a tendance à apparaître lors de l'administration prolongée des opioïdes, y compris CODEINE CONTIN. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent se manifester après l'arrêt soudain du traitement. Ces symptômes comprennent les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, la difficulté à dormir, une augmentation anormale de la transpiration, les palpitations, une fièvre inexplicquée, la faiblesse et les bâillements.

Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur, on tentera périodiquement de réduire la dose d'opioïde. 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.

Les patients recevant un traitement prolongé doivent être sevrés progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Chez les patients traités adéquatement par des analgésiques opioïdes et chez qui le retrait du médicament est graduel, ces symptômes sont habituellement légers (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'arrêt graduel du traitement doit être individualisé et se faire sous la supervision d'un médecin.

Le patient doit être averti qu'arrêter le traitement par un opioïde ou en réduire la dose diminue la tolérance à ces médicaments. Si le patient doit reprendre le traitement, il faut lui administrer la dose la plus faible possible dans un premier temps et l'augmenter graduellement pour éviter la surdose.

Il est possible que les analgésiques opioïdes ne soient que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, l'algie postzostérienne, la douleur lancinante, la douleur liée à une activité et certaines formes de céphalées. On ne doit pas en conclure qu'il ne faut pas faire un essai adéquat de traitement opioïde 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.

Patients ayant besoin de médicaments de secours

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 épisodes de douleur persistent malgré les ajustements appropriés de la posologie de CODEINE CONTIN, de l'acétaminophène seul peut être administré (325-650 mg aux 4 à 6 heures, au besoin, sans dépasser 4 000 mg/24 heures). Les produits à base de fentanyl ne doivent pas être utilisés comme médicaments de secours chez les patients qui prennent CODEINE CONTIN. Si des préparations de phosphate de codéine à libération immédiate ou des associations analgésiques d'acétaminophène et de phosphate de codéine sont utilisées (aux 4 à 6 heures, au besoin) pour soulager les percées de douleur, les doses de phosphate de codéine* seront 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 médicament de secours de codéine base ne dépassant pas $\frac{1}{8}$ de la dose quotidienne de CODEINE CONTIN.)

4.3 Administration

Les comprimés CODEINE CONTIN doivent être pris avec un verre d'eau, avec ou sans aliments.

4.4 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue et selon la quantité normale.

5 SURDOSAGE

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

Symptômes

Un surdosage grave d'opioïdes peut se caractériser par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence et/ou du volume respiratoire, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), des étourdissements, de la confusion, une somnolence extrême qui évolue en stupeur ou en coma, un myosis, de l'hypotonie, une froideur et une moiteur de l'épiderme, une leucoencéphalopathie toxique, une leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée et, quelquefois, une hypotension et une bradycardie. Un surdosage grave peut provoquer l'apnée, un collapsus circulatoire, un 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 opioïdes, est un antidote spécifique contre la dépression respiratoire due à un surdosage ou résultant d'une sensibilité inhabituelle aux opioïdes. On devrait donc administrer une dose appropriée de l'antagoniste, de préférence par voie intraveineuse. La dose intraveineuse 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 d'action des opioïdes, surtout des préparations 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 les patients physico-dépendants aux opioïdes, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des opioïdes déclenchera 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'un antagoniste des opioïdes chez ces patients dans la mesure du possible. Si l'utilisation d'un antagoniste des opioïdes est nécessaire pour traiter une dépression respiratoire grave chez un patient présentant une dépendance physique, il faut l'administrer avec une extrême prudence en commençant par des doses plus faibles, soit 10 à 20 % de la dose initiale recommandée, que l'on augmentera progressivement par la suite.

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.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération contrôlée / 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg	<p>Alcool stéarylique, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc.</p> <p>De plus, les teneurs de comprimés indiquées ci-dessous contiennent les colorants suivants :</p> <p>50 mg – bleu FD&C n° 2 sur laque d'aluminium 100 mg – jaune D&C n° 10 sur laque d'aluminium, jaune FD&C n° 6 sur laque d'aluminium 150 mg – jaune FD&C n° 6 sur laque d'aluminium, rouge FD&C n° 40 sur laque d'aluminium 200 mg – jaune FD&C n° 6 sur laque d'aluminium</p>

Formes posologiques

CODEINE CONTIN (comprimés de codéine à libération contrôlée) est offert en teneurs de 50 mg (bleu), de 100 mg (jaune), de 150 mg (rouge) et de 200 mg (orange).

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.

Composition

Les comprimés CODEINE CONTIN à 50 mg contiennent 26,5 mg de monohydrate de codéine et 31,35 mg de trihydrate de sulfate de codéine (équivalent chacun à 25 mg de codéine anhydre).

Les comprimés CODEINE CONTIN à 100 mg contiennent 53 mg de monohydrate de codéine et 62,7 mg de trihydrate de sulfate de codéine (équivalent chacun à 50 mg de codéine anhydre).

Les comprimés CODEINE CONTIN à 150 mg contiennent 79,5 mg de monohydrate de codéine et 94,1 mg de trihydrate de sulfate de codéine (équivalent chacun à 75 mg de codéine anhydre).

Les comprimés CODEINE CONTIN à 200 mg contiennent 106 mg de monohydrate de codéine et 125,4 mg de trihydrate de sulfate de codéine (équivalent chacun à 100 mg de codéine anhydre).

Conditionnement

Offert en flacons de plastique opaque contenant 50 ou 60 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

CODEINE CONTIN 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 en deux. 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 à qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner des conséquences médicales graves, y compris la mort. CODEINE CONTIN doit être conservé dans un endroit sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

CODEINE CONTIN doit être prescrit uniquement par des professionnels de la santé qui connaissent bien l'administration continue d'opioïdes puissants, la prise en charge des patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur, ainsi que la reconnaissance et la prise en charge de la dépression respiratoire, y compris l'utilisation d'antagonistes des opioïdes.

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, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne s'atténue pas à la suite de l'administration d'une dose supérieure de codéine pourrait se produire à des doses particulièrement élevées. Il peut alors être nécessaire de réduire la dose de codéine ou de passer à un autre opioïde.

Il faut recommander aux patients d'arrêter de prendre tout produit contenant de la codéine et d'obtenir des soins médicaux d'urgence dès l'apparition des tout premiers signes de toxicité, notamment les symptômes tels que la confusion mentale, une respiration superficielle ou une somnolence extrême, qui peuvent menacer le pronostic vital.

Toxicomanie, abus et mésusage

Comme c'est le cas de tous les opioïdes, CODEINE CONTIN est un médicament ayant un potentiel d'abus et de mésusage pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, CODEINE CONTIN doit être prescrit et manipulé avec précaution.

Les patients devraient faire l'objet d'une évaluation des risques cliniques d'abus ou de toxicomanie avant que des opioïdes ne leur soient prescrits. On doit surveiller régulièrement les signes de mésusage ou d'abus chez tous les patients recevant des opioïdes.

Les opioïdes, comme CODEINE CONTIN, doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance. Toutefois, les préoccupations relatives à l'abus, à la toxicomanie et au détournement du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur.

Les comprimés CODEINE CONTIN sont destinés à une utilisation par voie orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés ni écrasés. En cas d'abus par voie parentérale, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques pouvant également être mortels. L'utilisation abusive des formes posologiques orales peut entraîner des effets indésirables graves, y compris la mort.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la section TOXICOLOGIE.

Appareil cardiovasculaire

L'administration de codéine peut produire une hypotension grave chez les patients dont l'aptitude à maintenir une pression sanguine adéquate est compromise par la réduction du volume sanguin ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines et autres tranquillisants, les sédatifs/hypnotiques, les antidépresseurs tricycliques ou les anesthésiques généraux. Ces patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe d'hypotension après l'instauration du traitement par CODEINE CONTIN ou un ajustement de la dose.

L'utilisation de CODEINE CONTIN chez les patients sous choc circulatoire doit être évitée, car cela pourrait provoquer une vasodilatation pouvant réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Dépendance/tolérance

Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent se développer à la suite de l'administration répétée de CODEINE CONTIN; il y a également un risque de développer une dépendance psychologique. CODEINE CONTIN doit donc être prescrit et manipulé avec la précaution qu'exige tout médicament qui présente un risque de surconsommation.

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

La dose des patients recevant un traitement prolongé devrait être diminuée graduellement lorsque le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent survenir après l'interruption soudaine du traitement ou lors de l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Les symptômes pouvant se manifester à la suite de l'arrêt soudain de la prise d'un analgésique opioïde comprennent notamment les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, la difficulté à dormir, l'augmentation anormale de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la posologie).

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

CODEINE CONTIN est un opioïde dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation appropriée chez les personnes qui présentent une dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active, soit en rémission, est destinée à la prise en charge de la douleur exigeant une analgésie opioïde.

Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme sont exposés à un risque accru de dépendance à CODEINE CONTIN, à moins que celui-ci soit utilisé avec une prudence et une vigilance extrêmes.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut avertir les patients que CODEINE CONTIN peut entraîner une diminution des capacités mentales ou physiques nécessaires à l'exécution de certaines activités potentiellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine. Il convient également de mettre les patients en garde contre les effets combinés de la codéine et des autres déprimeurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les sédatifs/hypnotiques et l'alcool.

Système endocrinien/métabolisme

Insuffisance surrénalienne

Des cas d'insuffisance surrénalienne liée à la prise d'opioïdes ont été signalés, la plupart du temps à la suite d'un usage de plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des signes et des symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, la fatigue, la faiblesse, les étourdissements et une tension artérielle basse. Si l'on soupçonne la survenue d'une insuffisance surrénalienne, il faut confirmer le diagnostic dès que possible au moyen d'épreuves de laboratoire. Si l'insuffisance surrénalienne est confirmée, il faut la traiter par l'administration de doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Il faut sevrer le patient de l'opioïde pour permettre à la fonction surrénalienne de se rétablir et poursuivre la corticothérapie jusqu'à ce que la fonction surrénalienne soit rétablie. L'administration d'autres opioïdes peut être tentée, car des cas d'utilisation d'un opioïde différent sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne ont été rapportés. Les renseignements disponibles ne permettent pas de déterminer s'il y a des opioïdes qui sont plus susceptibles que d'autres de causer une insuffisance surrénalienne.

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

Certaines personnes peuvent métaboliser la codéine de manière ultra-rapide à cause du génotype CYP2D6*2x2. Ces personnes transforment la codéine en son métabolite actif, la morphine, de manière plus rapide et plus complète que d'autres personnes. Cette conversion rapide entraîne des concentrations de morphine sérique plus élevées que prévu. Même aux

schémas posologiques recommandés, les métaboliseurs ultra-rapides peuvent présenter des symptômes de surdosage, tels qu'une somnolence extrême, une confusion mentale ou une respiration superficielle (voir Labour, Delivery and Nursing Women dans Populations particulières).

La prévalence de ce phénotype de CYP2D6 varie grandement. On estime qu'elle est de 0,5 à 1 % chez les Chinois, les Japonais et les personnes d'origine hispanique, de 1 à 10 % chez les Blancs, de 3 % chez les Afro-Américains et de 16 à 28 % chez les Africains du Nord, les Éthiopiens et les Arabes. On ne dispose pas de données pour les autres groupes ethniques. Les médecins qui prescrivent des médicaments contenant de la codéine doivent opter pour la dose efficace la plus faible, administrée pendant la période la plus courte, et informer leurs patients des risques et des signes d'une surdose de morphine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Appareil digestif

Il a été démontré que la codéine et autres opioïdes morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. La codéine peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique des patients souffrant de pathologies abdominales aiguës (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Nausées et vomissements et Constipation).

Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes

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

Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un rythme du sommeil perturbé, des cris perçants, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient en fonction de l'opioïde utilisé et de la durée d'utilisation, du moment et de la quantité de la dernière dose reçue par la mère, et du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

L'utilisation de CODEINE CONTIN est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Systeme nerveux

Interactions avec les dépresseurs du SNC (incluant les benzodiazépines et l'alcool)

La codéine doit être administrée avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante d'autres analgésiques opioïdes, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, de sédatifs/hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques, d'antipsychotiques, d'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques à action centrale et autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension ainsi qu'une sédation profonde, un coma ou la mort peuvent en résulter.

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité d'origine médicamenteuse comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de la similarité de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de supposer que la prise concomitante d'autres dépresseurs du SNC avec des analgésiques opioïdes comporte un risque similaire (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si un médecin prend la décision d'administrer une

benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC conjointement avec un analgésique opioïde, il doit prescrire les plus faibles doses efficaces pour la période de prise concomitante la plus courte possible. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence de traitement concomitant par un opioïde et ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, il faut administrer une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde, et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut aviser les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque CODEINE CONTIN est utilisé conjointement avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut avertir les patients de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine tant que les effets de l'utilisation concomitante de la benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC n'ont pas été déterminés. Il faut dépister les patients exposés à un risque de toxicomanie, d'usage abusif ou de mésusage d'opioïdes, et les mettre en garde contre le risque de surdose et de décès associés à l'utilisation conjointe de dépresseurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

CODEINE CONTIN ne doit pas être pris avec de l'alcool, puisque cette combinaison peut accroître la probabilité d'effets secondaires dangereux, y compris la mort (voir CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La douleur intense a un effet antagoniste sur les effets dépresseurs subjectifs et respiratoires des analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement.

Utilisation chez les patients atteints de troubles convulsifs ou de convulsions

La codéine contenue dans CODEINE CONTIN peut aggraver les convulsions chez les patients atteints de troubles convulsifs et peut déclencher ou aggraver les convulsions dans certains cas cliniques. Par conséquent, CODEINE CONTIN ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique

La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est un trouble potentiellement mortel ayant été signalé avec la codéine, y compris CODEINE CONTIN, surtout pendant l'utilisation concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La toxicité sérotoninergique est caractérisée par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (p. ex. tachycardie, bouffées congestives) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, un diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable quand, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, un des signes suivants est observé :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;

- hypertonie et température corporelle > 38 °C et clonus oculaire ou inductible.

Si le traitement concomitant par CODEINE CONTIN et d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, une observation étroite du patient est conseillée, surtout au moment de la mise en route du traitement et des augmentations de la dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). En cas de toxicité sérotoninergique soupçonnée, il faut envisager l'abandon des agents sérotoninergiques.

Traumatisme crânien

Les effets dépresseurs respiratoires de la codéine et la capacité d'élever la pression du liquide céphalorachidien peuvent grandement augmenter en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée en raison d'un traumatisme. De plus, la codéine peut entraîner de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des patients atteints d'un traumatisme crânien. Chez ces patients, la codéine ne doit pas être utilisée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Considérations périopératoires

CODEINE CONTIN n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire pour le soulagement de la douleur postopératoire).

Les patients qui doivent subir une cordotomie ou toute autre intervention de soulagement de la douleur ne doivent pas être traités par CODEINE CONTIN dans les 24 heures précédant l'intervention et ne doivent pas le recevoir pendant la période suivant immédiatement l'intervention.

Les médecins doivent personnaliser le traitement analgésique et passer de la voie parentérale à la voie orale, s'il y a lieu. Par la suite, si le traitement par CODEINE CONTIN doit être poursuivi après le rétablissement postopératoire du patient, il faut déterminer une nouvelle posologie qui répond aux nouveaux besoins du patient en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients qui tolèrent les opioïdes doit être traité conformément aux indications cliniques.

L'administration d'analgésiques au cours de la période périopératoire doit être assurée par des dispensateurs de soins médicaux dont la formation et l'expérience sont appropriées (par exemple, par un anesthésiste).

Il a été démontré que la codéine et d'autres opioïdes morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire courante, en particulier après une chirurgie intra-abdominale sous analgésie opioïde. Il faut surveiller attentivement les patients recevant des opioïdes après une intervention chirurgicale afin de déceler une diminution de la motilité intestinale et instaurer un traitement de soutien standard, le cas échéant.

CODEINE CONTIN ne doit pas être administré peu de temps (de 12 à 24 heures) après une intervention chirurgicale à moins que le patient soit ambulatoire et que ses fonctions gastro-intestinales soient normales.

Appareil respiratoire

Dépression respiratoire

On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle associée à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par l'utilisation des opioïdes peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge de la dépression

respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive du patient, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes des opioïdes. 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 (voir CONTRE-INDICATIONS).

Bien qu'une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir à tout moment lors de l'utilisation de CODEINE CONTIN, le risque est plus élevé à l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par CODEINE CONTIN et à la suite d'une augmentation de la dose.

Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital est plus susceptible de survenir chez les patients âgés, cachectiques ou affaiblis puisque, chez ces patients, la pharmacocinétique ou la clairance du médicament peuvent être différentes de celles observées chez les patients plus jeunes et en meilleure santé.

Une posologie et un ajustement de la dose appropriés de CODEINE CONTIN sont essentiels pour diminuer le risque de dépression respiratoire. Une surestimation de la dose de CODEINE CONTIN, lorsque le patient passe d'un opioïde à un autre, peut entraîner une surdose mortelle dès la première dose. Chez ces patients, l'utilisation d'un analgésique non opioïde doit être envisagée, si possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes vulnérables, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Des épisodes de dépression respiratoire et des décès se sont produits chez des enfants ayant reçu de la codéine après une amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie. Ces enfants présentaient des signes de métabolisme ultra-rapide de la codéine (c'est-à-dire, présence de copies multiples du gène de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 ou présence de concentrations élevées de morphine). Les enfants souffrant d'apnée obstructive du sommeil qui reçoivent de la codéine pour soulager leur douleur à la suite d'une amygdalectomie et/ou d'une adénoïdectomie peuvent être particulièrement sensibles aux effets dépressifs de la codéine sur l'appareil respiratoire lorsque celle-ci est métabolisée rapidement en morphine. Les produits contenant de la codéine sont contre-indiqués pour le soulagement de la douleur postopératoire chez tous les enfants ayant subi amygdalectomie et/ou une adénoïdectomie pour le traitement d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (voir CONTRE-INDICATIONS).

Utilisation chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques

On doit surveiller les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire ainsi que les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une dépression respiratoire préexistante afin de déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement lors de l'instauration du traitement par CODEINE CONTIN et de l'ajustement de la dose, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de CODEINE CONTIN pourraient réduire la pulsion respiratoire jusqu'à entraîner l'apnée. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible. L'utilisation de CODEINE CONTIN est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, de trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Apnée du sommeil

Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels que des syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxie

(y compris l'hypoxie du sommeil). Les opioïdes produisent une augmentation proportionnelle à la dose du risque d'ACS. Il faut évaluer régulièrement les patients pour détecter la survenue d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée du sommeil préexistante. Chez ces patients, il faut envisager de réduire la dose des opioïdes ou, au besoin, d'abandonner le traitement par les opioïdes, en respectant les pratiques exemplaires de réduction des doses d'opioïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la posologie).

Santé sexuelle

Reproduction

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution du taux des hormones sexuelles et à des symptômes tels qu'une baisse de la libido, une dysfonction érectile ou une infertilité (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise en marché).

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Une fiche de renseignements doit être fournie au patient au moment de lui remettre les comprimés CODEINE CONTIN.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent CODEINE CONTIN :

1. Il faut informer les patients que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes (y compris les enfants) autres que le patient à qui le médicament a été prescrit peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles.
2. Les patients doivent savoir que CODEINE CONTIN contient de la codéine, un analgésique opioïde.
3. Les patients doivent savoir que CODEINE CONTIN ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas modifier la dose de CODEINE CONTIN sans avoir consulté un médecin. En cas de douleurs entre les prises, il ne faut pas prendre de doses supplémentaires de CODEINE CONTIN, car cela pourrait s'avérer dangereux.
4. Les comprimés CODEINE CONTIN doivent être avalés entiers (ils ne doivent pas être brisés, mâchés, dissous ou écrasés) en raison du risque de surdose mortelle de codéine. Le comprimé de trois teneurs sur quatre (100 mg, 150 mg et 200 mg) est sécable et peut être divisé en deux.
5. Les patients doivent être avisés de signaler les épisodes de douleurs et les effets indésirables survenant au cours du traitement. Il est essentiel de personnaliser la posologie afin d'utiliser le médicament de façon optimale.
6. Les patients ne doivent pas combiner CODEINE CONTIN avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner des troubles graves ou la mort.
7. Il est recommandé aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou s'ils prévoient prendre d'autres médicaments en association avec CODEINE CONTIN.

8. Il faut avertir les patients traités par CODEINE CONTIN que si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de CODEINE CONTIN plutôt que de la supprimer soudainement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage.
9. Les patients doivent être informés que les effets indésirables les plus fréquents liés à la prise de CODEINE CONTIN sont la constipation, les étourdissements, la sensation de tête légère, les nausées, la sédation, la transpiration et les vomissements.
10. Il faut aviser les patients que CODEINE CONTIN peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, ainsi qu'une diminution des capacités physiques et mentales nécessaires à l'exécution d'activités potentiellement dangereuses (par exemple, la conduite d'un véhicule et l'utilisation d'une machine). Il faut conseiller aux patients qui commencent à prendre CODEINE CONTIN ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire de véhicule et de ne pas faire fonctionner de machine, à moins de tolérer les effets de CODEINE CONTIN.
11. Il faut avertir les patients que CODEINE CONTIN est un médicament lié à un risque de toxicomanie. Il faut protéger le médicament contre le vol ou l'utilisation abusive.
12. Les patients doivent savoir que CODEINE CONTIN ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
13. Les patients doivent être avertis que la dose quotidienne maximale de CODEINE CONTIN est de 300 mg toutes les 12 heures, et qu'elle ne doit être administrée qu'aux patients qui tolèrent l'effet de doses équivalentes d'opioïdes.
14. Il faut aviser les femmes en âge de procréer qui deviennent enceintes ou qui prévoient le devenir de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer à prendre CODEINE CONTIN. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre CODEINE CONTIN.

7.1 Populations particulières

Groupes vulnérables

La codéine doit être administrée avec prudence aux patients ayant des antécédents de surconsommation d'alcool ou de toxicomanie, et la posologie doit être réduite chez les patients affaiblis et ceux présentant une insuffisance pulmonaire grave, la maladie d'Addison, une hypothyroïdie, un myxœdème, une psychose toxique, une hypertrophie de la prostate ou un rétrécissement de l'urètre.

7.1.1 Femmes enceintes

CODEINE CONTIN est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Aucune étude n'a été réalisée chez l'humain. CODEINE CONTIN traverse la barrière placentaire et ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques.

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le

pronostic vital du nouveau-né (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, et EFFETS INDÉSIRABLES).

Les femmes enceintes qui prennent des opioïdes ne doivent pas arrêter de prendre leur médicament soudainement au risque de s'exposer à des complications de grossesse, comme l'avortement spontané ou l'accouchement d'un mort-né. La dose doit être réduite graduellement et lentement, jusqu'à l'arrêt du traitement, sous la supervision d'un médecin, pour éviter d'exposer le fœtus à des effets indésirables graves.

7.1.2 Allaitement

Étant donné que les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et qu'ils sont également excrétés dans le lait maternel, CODEINE CONTIN est contre-indiqué pendant la grossesse, le travail et l'accouchement ainsi que chez les femmes qui allaitent. Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital peut survenir chez le nourrisson si des opioïdes sont administrés à la mère. La naloxone, un médicament pouvant contrer les effets des opioïdes, doit être à portée de main si CODEINE CONTIN est utilisé dans cette population.

CODEINE CONTIN est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir CONTRE-INDICATIONS). La codéine passe dans le lait maternel humain. Chez les femmes qui métabolisent la codéine normalement (activité normale de l'isoenzyme CYP2D6), la quantité de codéine qui passe dans le lait maternel humain est faible et proportionnelle à la dose. Toutefois, certaines femmes sont des métaboliseurs ultra-rapides de la codéine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Risque de décès chez les métaboliseurs ultra-rapides de la codéine). Chez ces femmes, les concentrations sériques du métabolite actif de la codéine, la morphine, sont plus élevées que prévu, ce qui donne lieu à des concentrations de morphine plus élevées que prévu dans le lait maternel et à des concentrations sériques de morphine élevées et potentiellement dangereuses chez le nourrisson allaité. On doit expliquer aux mères qui prennent de la codéine quand obtenir des soins médicaux d'urgence et comment repérer les signes et les symptômes de toxicité chez le nouveau-né, tels qu'une somnolence ou une sédation, une difficulté à téter, une difficulté respiratoire ou une hypotonie. Par conséquent, l'emploi de la codéine par la mère peut entraîner des effets indésirables graves, y compris la mort, chez l'enfant allaité.

Étant donné le risque d'exposition de l'enfant à la codéine et à la morphine par le biais du lait maternel, CODEINE CONTIN est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Les prescripteurs doivent surveiller de près la mère et l'enfant et informer les pédiatres traitants de l'utilisation de la codéine pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Certains enfants peuvent métaboliser la codéine de manière ultra-rapide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Risque de décès chez les métaboliseurs ultra-rapides de la codéine). Quel que soit le contexte clinique, la codéine, y compris CODEINE CONTIN, ne doit pas être utilisée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison du risque de toxicité associé aux opioïdes, attribuable à sa conversion variable et imprévisible en morphine. CODEINE CONTIN n'a pas été étudié chez les enfants, si bien qu'il n'est pas recommandé chez les patients de plus de 12 ans et de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez une personne âgée; il convient de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique et de l'augmenter progressivement, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

7.1.5 Études de dissolution *in vitro* sur 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.

7.1.6 Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été réalisée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique, de sorte que la pharmacocinétique de la codéine chez cette population est inconnue. Il faut entreprendre le traitement par CODEINE CONTIN avec prudence chez ces patients en administrant une faible dose ou en espaçant davantage les prises, et augmenter graduellement la dose tout en surveillant étroitement les effets indésirables. En raison du risque de toxicité, il est recommandé d'administrer une dose réduite aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

7.1.7 Insuffisance rénale

En raison du risque de toxicité, il est recommandé d'administrer une dose plus faible aux patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

La pharmacocinétique de la codéine peut varier sous l'effet d'une insuffisance rénale. Il est possible que la clairance du médicament soit ralentie et que ses métabolites s'accumulent davantage, ce qui entraîne une concentration plasmatique beaucoup plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale que chez les patients ayant une fonction rénale normale. Il faut entreprendre le traitement avec prudence chez ces patients en administrant une faible dose de CODEINE CONTIN ou en espaçant davantage les prises, et augmenter graduellement la dose tout en surveillant étroitement les effets indésirables.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de CODEINE CONTIN sont similaires à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux risques associés aux opioïdes comprennent la dépression respiratoire, la dépression du SNC et, dans une moindre mesure, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, l'état de choc et l'arrêt cardiaque.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la constipation, les étourdissements, la sensation de tête légère, les nausées, la sédation, la transpiration et les vomissements.

Sédation

La sédation est un effet indésirable fréquent des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes qui en prennent pour la première fois. 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 opioïdes 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, la dose d'opioïde doit être réduite et les autres causes possibles de sédation doivent être recherchées, par exemple l'administration concomitante d'agents dépresseurs du SNC, une insuffisance hépatique ou rénale, des métastases au cerveau, une hypercalcémie ou une 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. Les étourdissements et l'instabilité peuvent être causés par une hypotension orthostatique, particulièrement chez les sujets âgés ou affaiblis, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements

Les nausées sont un effet secondaire qui se produit fréquemment à l'instauration d'un traitement par des analgésiques opioïdes; elles seraient dues à l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, à la stimulation du système vestibulaire et au ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue avec la poursuite du traitement par l'analgésique opioïde. Quand on instaure un traitement opioïde prolongé pour le soulagement de la douleur chronique, on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, la recherche des causes des nausées devrait comprendre la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées persistantes qui ne répondent pas à une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique induite par l'opioïde et peuvent s'accompagner d'autres symptômes, dont l'anorexie, la satiété précoce, les vomissements et la sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent au traitement chronique par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation

Pratiquement tous les patients souffrent de constipation lorsqu'ils prennent des opioïdes sur une base régulière. Dans certains cas, en particulier chez les personnes âgées ou alitées, 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 opioïdes. Des laxatifs stimulants, des émoullients fécaux et autres mesures appropriées seront utilisés au besoin. Puisqu'un fécalome peut se présenter sous forme de diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d'instaurer un traitement contre la diarrhée.

8.2 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants sont survenus moins fréquemment au cours de l'administration de CODEINE CONTIN et d'analgésiques opioïdes, qu'ils soient liés ou non aux comprimés de codéine à libération contrôlée.

Affections cardiovasculaires :	bradycardie, frissons, évanouissements, bouffées de chaleur au visage, hypertension, hypotension, palpitations, syncope et tachycardie
Affections de la peau :	diaphorèse, prurit, urticaire et autres éruptions cutanées
Affections gastro-intestinales :	anorexie, spasme des voies biliaires, crampes, diarrhée, sécheresse buccale et altérations du goût
Troubles généraux et affections du SNC :	agitation, altérations de l'humeur (nervosité, appréhension, dépression, sensation de flottement, rêves), vue brouillée, diplopie et myosis, dysphorie, euphorie, céphalées, insomnie, augmentation de la pression intracrânienne, rigidité musculaire, secousses musculaires, nystagmus, paresthésie, hallucinations et désorientation passagères, tremblements, manque de coordination de certains mouvements musculaires, troubles visuels et faiblesse
Affections génito-urinaires :	effets antidiurétiques, rétention urinaire ou retard de miction
Troubles du système nerveux :	syndrome d'apnée obstructive du sommeil
Affections respiratoires :	bronchospasme et laryngospasme

8.3 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après la mise en marché de la codéine. La déclaration de ces réactions étant volontaire et la population, de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence d'une façon fiable ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament.

Déficiencia androgénique

L'utilisation prolongée d'opioïdes peut influencer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, entraînant une déficiencia androgénique qui peut se manifester par une faible libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle causal que jouent les opioïdes dans l'apparition du syndrome clinique d'hypogonadisme demeure inconnu, car les divers facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et liés au mode de vie qui peuvent influencer sur les taux d'hormones gonadiques n'ont pas été adéquatement contrôlés dans le cadre des études menées à ce jour. Les patients qui présentent des symptômes de déficiencia androgénique doivent subir des épreuves de laboratoire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

- Les risques associés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peuvent entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- La prescription concomitante de CODEIN CONTIN et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC doit être réservée aux patients chez lesquels les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- Envisager de réduire la dose des dépresseurs du SNC quand ils sont prescrits en concomitance.
- Rechercher chez les patients les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peuvent exacerber les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut causer une anxiété, une confusion et une dépression respiratoire. CODEIN CONTIN est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents.

9.2 Aperçu

Interactions avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC) (y compris les benzodiazépines et l'alcool)

En raison de l'effet pharmacologique additif, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex., d'autres opioïdes, des sédatifs/hypnotiques, des antidépresseurs, des anxiolytiques, des tranquillisants, des myorelaxants, des anesthésiques généraux, des antipsychotiques, des phénothiazines, des neuroleptiques, des antihistaminiques, des antiémétiques et l'alcool) et de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. L'administration concomitante de ces médicaments doit être réservée aux patients chez qui les options thérapeutiques de rechange ne conviennent pas. Il faut limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire. Il convient de surveiller étroitement les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Interactions avec les dépresseurs du SNC [incluant les benzodiazépines et l'alcool] et Déficience psychomotrice). CODEINE CONTIN ne doit pas être pris avec de l'alcool, car cela peut augmenter le risque de subir des effets indésirables dangereux.

9.3 Interactions médicament-médicament

Médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450

La codéine est convertie en morphine sous l'action du cytochrome hépatique CYP2D6; c'est son polymorphisme qui permet d'en contrôler l'innocuité et l'efficacité. Elle présente un fort degré de variabilité chez les humains. Compte tenu de la puissance plus élevée de la morphine par rapport à la codéine, les niveaux d'activité de la CYP2D6 à la suite de l'administration de codéine ont été associés à des résultats allant de l'absence d'effet à des réponses aux conséquences médicales potentiellement graves.

Inhibiteurs de la CYP2D6

Environ 5 à 10 % des Blancs et 1 % des Asiatiques affichent le phénotype du métaboliseur faible. Toutefois, un éventail de niveaux d'activité de la CYP2D6, y compris les métaboliseurs très rapides de la codéine, a été documenté (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Risque de décès chez les métaboliseurs ultra-rapides de la codéine).

Administration conjointe avec des opioïdes à activité mixte agoniste/antagoniste

Les analgésiques opioïdes agonistes/antagonistes mixtes (c.-à-d., la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine) doivent être administrés avec prudence aux patients qui ont reçu ou qui reçoivent un traitement par un analgésique opioïde 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.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. CODEINE CONTIN est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents (voir CONTRE-INDICATIONS).

Agents sérotoninergiques

L'administration concomitante de comprimés de codéine à libération contrôlée et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, peut accroître le risque de syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer le pronostic vital (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).

Warfarine et autres anticoagulants dérivés de la coumarine

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

9.4 Interactions médicament-aliment

La présence de nourriture dans l'estomac n'augmente pas l'ampleur de l'absorption de CODEINE CONTIN de façon significative, bien que les concentrations maximales soient atteintes un peu plus tard, soit entre 3,9 et 4,5 heures après l'administration du médicament.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des examens de laboratoire n'ont pas été établis.

9.7 Interactions médicament-style de vie

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La codéine est un analgésique opioïde qui exerce un effet agoniste sur certains récepteurs opioïdes saturables dans le SNC et dans d'autres tissus. Chez l'humain, la codéine produit toute une gamme d'effets, y compris l'analgésie, la constipation due à une diminution 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 dioxyde de carbone (CO₂), les nausées et les vomissements par stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, les changements d'humeur, notamment l'euphorie et la dysphorie, la sédation, l'obscurcissement des capacités mentales, le myosis et des altérations du système endocrinien et du système nerveux autonome.

10.2 Pharmacodynamique

La codéine et les opioïdes apparentés produisent leurs principaux effets sur le SNC et les intestins en agissant comme agonistes de certains récepteurs opioïdes saturables dans le SNC et dans d'autres tissus, en particulier les récepteurs mu (μ). Le mode d'action analgésique des opioïdes 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. Toutefois, 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 puissance de la codéine administrée par voie orale équivaut à environ 60 % de celle de la codéine administrée par voie intramusculaire (i.m.) pour ce qui est de l'analgésie totale. La puissance relative du phosphate de codéine par voie i.m. est d'environ $1/12$ de celle du sulfate de morphine par voie 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.

Appareil cardiovasculaire

La codéine peut entraîner la libération d'histamine associée ou non à une vasodilatation périphérique. Les manifestations de la libération d'histamine ou de la vasodilatation périphérique sont notamment un prurit, des bouffées vasomotrices, une rougeur oculaire, une hyperhidrose et/ou une hypotension orthostatique.

Système nerveux central

La codéine entraîne une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable à une diminution de la réponse des centres respiratoires du tronc cérébral à des augmentations de la tension de dioxyde de carbone (CO₂) et à la stimulation électrique.

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

La codéine entraîne un myosis, même dans l'obscurité totale. Les pupilles en pointe d'aiguille (micropupilles) sont un signe de surdose narcotique, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex., des lésions ponto-cérébelleuses d'origine hémorragique ou ischémique peuvent donner des résultats semblables). On peut observer une mydriase marquée plutôt qu'un myosis avec hypoxie dans le contexte d'une surdose de codéine.

Système endocrinien

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

Appareil digestif et autres muscles lisses

La codéine cause une diminution de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antré de l'estomac et dans le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives sont diminuées. Les ondes péristaltiques propulsives du côlon diminuent, alors que le tonus peut augmenter jusqu'au spasme, entraînant la constipation. Une diminution des sécrétions gastrique, biliaire et pancréatique, un spasme du sphincter d'Oddi et des élévations passagères du taux d'amylase sérique sont parmi les autres effets induits par les opioïdes.

Système hépatobiliaire

Les opioïdes peuvent entraîner un spasme biliaire.

Système immunitaire

Les études *in vitro* et les études expérimentales sur les 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : 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.

L'absorption de CODEINE CONTIN est équivalente à celle des comprimés à libération immédiate ou des préparations 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 préparations à libération immédiate et est atteinte environ 2,6 fois plus tard, soit 3,3 heures après l'administration. Dans des études réalisées à l'état d'équilibre chez des volontaires en bonne santé, l'ampleur de l'absorption et les concentrations plasmatiques maximales de codéine sont équivalentes à celles des préparations à libération immédiate administrées à la même dose 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 les concentrations maximales soient atteintes un peu plus tard, soit entre 3,9 et 4,5 heures après l'administration du médicament.

Distribution : La codéine est rapidement distribuée du sang vers les tissus, traverse la barrière hématoencéphalique 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.

Métabolisme : La codéine est métabolisée dans le foie en morphine et en norcodéine, chacune représentant environ 10 % de la dose de codéine administrée. La codéine est convertie en morphine sous l'action du cytochrome hépatique CYP2D6, dont le polymorphisme permet d'en contrôler l'innocuité et l'efficacité. Elle présente un fort degré de variabilité chez les humains.

Les niveaux d'activité de la CYP2D6 à la suite de l'administration de codéine ont été associés à des résultats allant de l'absence d'effet à des réponses aux conséquences médicales potentiellement graves (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Élimination : Les produits d'élimination urinaire sont la codéine libre et glycoconjuguée (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.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans) : Certains enfants peuvent métaboliser la codéine de manière ultra-rapide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Risque de décès chez les métaboliseurs ultra-rapides de la codéine). Quel que soit le contexte clinique, la codéine, y compris CODEINE CONTIN, ne doit pas être utilisée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison du risque de toxicité associé aux opioïdes, attribuable à sa conversion variable et imprévisible en morphine. CODEINE CONTIN n'a pas été étudié chez les enfants, si bien qu'il n'est pas recommandé chez les patients de plus de 12 ans et de moins de 18 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : On doit administrer la codéine avec prudence et à des doses réduites aux personnes âgées ou affaiblies. Une dépression respiratoire est survenue à la suite de l'administration de doses initiales élevées d'opioïdes à des patients âgés qui n'étaient pas tolérants aux opioïdes ou qui recevaient ce traitement conjointement avec d'autres médicaments pouvant causer une dépression respiratoire. Il convient de commencer l'administration de CODEINE CONTIN par la plus faible dose de la gamme posologique et de l'augmenter graduellement jusqu'à l'obtention de l'effet recherché (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Sexe : Pas de données disponibles.

Polymorphisme génétique : Certaines personnes peuvent être des métaboliseurs ultra-rapides en raison d'un génotype précis : CYP2D6 (voir Populations particulières et états pathologiques, Origine ethnique, ci-dessous, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Allaitement).

Origine ethnique : Environ 5 à 10 % des Blancs et 1 % des Asiatiques affichent le phénotype du métaboliseur faible et ne convertissent pas la codéine en morphine suffisamment pour bénéficier de l'effet analgésique du médicament (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). Cependant, certaines personnes peuvent être des métaboliseurs ultra-rapides en raison d'un génotype précis : CYP2D6. Ces personnes transforment la codéine en son métabolite actif, la morphine, plus rapidement et de façon plus complète que d'autres. Cette conversion rapide entraîne des concentrations sériques de morphine plus élevées que prévu. La prévalence de ce type de CYP2D6 varie grandement. On estime qu'elle est de 0,5 à 1 % chez les Chinois, les Japonais et les personnes d'origine hispanique, de 1 à 10 % chez les Blancs, de 3 % chez les Afro-Américains et de 16 à 28 % chez les Africains du Nord, les Éthiopiens et les Arabes. On ne dispose pas de données pour les autres groupes ethniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Allaitement).

Insuffisance hépatique : Aucune étude formelle n'a été réalisée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique, de sorte que la pharmacocinétique de la codéine chez cette

population est inconnue. Il faut entreprendre le traitement par CODEINE CONTIN avec prudence chez ces patients en administrant une faible dose ou en espaçant davantage les prises, et augmenter graduellement la dose tout en surveillant étroitement les effets indésirables. En raison du risque de toxicité, il est recommandé d'administrer une dose réduite aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de la codéine peut varier sous l'effet d'une insuffisance rénale. Il est possible que la clairance du médicament soit ralentie et que ses métabolites s'accumulent davantage, ce qui entraîne une concentration plasmatique beaucoup plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale que chez les patients ayant une fonction rénale normale. Il faut entreprendre le traitement avec prudence chez ces patients en administrant une faible dose de CODEINE CONTIN ou en espaçant davantage les prises, et augmenter graduellement la dose tout en surveillant étroitement les effets indésirables.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Élimination

CODEINE CONTIN 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 du médicament. Les comprimés CODEINE CONTIN non utilisés ou périmés doivent être éliminés de façon adéquate dès qu'ils ne sont plus nécessaires pour éviter que d'autres personnes soient exposées accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux de compagnie. CODEINE CONTIN ne doit pas être partagé avec d'autres personnes, et il est recommandé de prendre les mesures nécessaires afin de le protéger contre le vol et le mésusage. Au besoin, on recommande au patient de consulter un pharmacien pour connaître les options d'entreposage temporaire jusqu'à ce que le médicament soit retourné à la pharmacie où il sera éliminé de façon sécuritaire.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

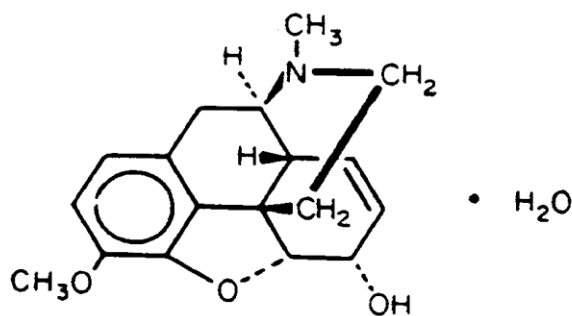
CODEINE CONTIN doit être conservé dans un endroit sûr, comme un endroit fermé à clé et hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. CODEINE CONTIN ne doit pas être pris devant des enfants, car ceux-ci pourraient reproduire le geste.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Monohydrate de codéine
Nom chimique :	Monohydrate de 7,8-didéhydro-4,5 α -époxy-3-méthoxy-17-méthyl-morphinan-6 α -ol
Formule et masse moléculaires :	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ • H ₂ O / 317,38
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :

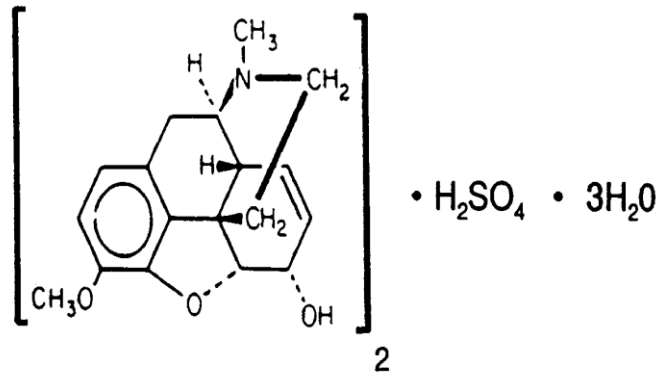
Aspect :	Cristaux incolores ou blancs, ou poudre cristalline blanche.
Solubilité :	Légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans le chloroforme et librement soluble dans l'éther.
Point de fusion :	154 - 158 °C

Nom propre : Trihydrate de sulfate de codéine

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

Formule et masse moléculaires : $(C_{18}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 3H_2O$ / 750,87

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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)

14 ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité analgésique de CODEINE CONTIN a été évaluée lors d'études comportant l'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 aux 4 heures, au besoin, CODEINE CONTIN (100, 150 ou 200 mg toutes les 12 heures) a amélioré la maîtrise de la douleur et réduit la prise supplémentaire 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 seul au besoin, 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 au besoin.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Animaux

La DL₅₀ de la codéine administrée par voie orale à des souris et des rats, telle que déterminée par 15 investigateurs différents, a été de 237 à 640 mg/kg. Les études réalisées chez des animaux avec un certain nombre d'opioïdes, dont la codéine, ont indiqué la possibilité d'un effet tératogène. Aucune étude de longue durée satisfaisante n'a été réalisée chez des animaux pour déterminer si la codéine présente un potentiel carcinogène.

Humains

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

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**^NCODEINE CONTIN®
Comprimés de codéine à libération contrôlée**

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

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez CODEINE CONTIN comme il vous a été prescrit, il existe un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage lié à l'utilisation des opioïdes qui peut entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un risque de dépendance, d'abus et de mésusage des opioïdes, il est conseillé de communiquer avec votre prescripteur (p. ex., votre médecin).
- Les comprimés CODEINE CONTIN doivent être avalés entiers. Vous ne devez pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé, car cela pourrait être dangereux et causer un trouble grave ou la mort.
- Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez CODEINE CONTIN, particulièrement si vous ne le prenez pas comme vous l'a prescrit votre médecin. Les bébés peuvent éprouver des problèmes respiratoires mettant la vie en danger si leur mère prend des opioïdes pendant la grossesse ou la période d'allaitement.
- Ne donnez jamais CODEINE CONTIN à quelqu'un d'autre, car cela pourrait causer sa mort. Même une dose unique de CODEINE CONTIN, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle. Ceci est encore plus susceptible de se produire chez les enfants.
- Si vous prenez CODEINE CONTIN alors que vous êtes enceinte, pendant une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées, votre enfant risque de présenter des symptômes de sevrage mettant sa vie en danger. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance de votre enfant et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre enfant présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :
 - il ne respire pas normalement (p. ex., respiration faible, difficile ou rapide);
 - il est particulièrement difficile à calmer;
 - il a des tremblements (il est agité);
 - il a des selles, des éternuements, des bâillements ou des vomissements plus fréquents, ou il a de la fièvre;obtenez immédiatement une aide médicale pour votre enfant.
- La prise de CODEINE CONTIN en même temps que d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris des drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de la vigilance, des troubles respiratoires, un coma ou la mort.

Pourquoi CODEINE CONTIN est-il utilisé?

- CODEINE CONTIN est un analgésique, un médicament utilisé pour soulager la douleur.
- CODEINE CONTIN N'EST PAS utilisé (« au besoin ») pour traiter la douleur ressentie de temps en temps.

Comment CODEINE CONTIN agit-il?

CODEINE CONTIN contient de la codéine, un analgésique appartenant à la classe de médicaments appelés opioïdes et qui comprend aussi le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine

et l'oxycodone. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients de CODEINE CONTIN?

Ingrédients médicinaux : codéine

Ingrédients non médicinaux : alcool stéarylique, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc.

De plus, les teneurs de comprimés indiquées ci-dessous contiennent les colorants suivants :

50 mg – bleu FD&C n° 2 sur laque d'aluminium

100 mg – jaune D&C n° 10 sur laque d'aluminium, jaune FD&C n° 6 sur laque d'aluminium

150 mg – jaune FD&C n° 6 sur laque d'aluminium, rouge FD&C n° 40 sur laque d'aluminium

200 mg – jaune FD&C n° 6 sur laque d'aluminium

CODEINE CONTIN est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés à libération contrôlée CODEINE CONTIN : 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg

Ne prenez pas CODEINE CONTIN si :

- votre médecin ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique à la codéine, à d'autres opioïdes ou à tout ingrédient contenu dans CODEINE CONTIN;
- vous ressentez une douleur légère ou brève qui peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle d'autres médicaments, y compris les médicaments obtenus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires ou d'autres problèmes pulmonaires;
- vous avez une maladie qui se manifeste par un mauvais fonctionnement de l'intestin grêle (iléus paralytique) ou vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- vous présentez un risque de convulsions;
- vous êtes alcoolique;
- vous avez récemment subi ou êtes sur le point de subir une chirurgie;
- vous prenez, ou avez pris au cours des deux dernières semaines, un inhibiteur de la monoamine oxydase (p. ex., du sulfate de phénelzine, du sulfate de tranlycypromine, du moclobémide ou de la sélégiline);
- vous avez subi une chirurgie au cours des 12 à 24 dernières heures ou si vous devez subir une chirurgie;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous accouchez;
- vous allaitez. L'utilisation de produits contenant de la codéine pendant l'allaitement peut causer du tort à votre bébé. Si vous allaitez et prenez CODEINE CONTIN, consultez immédiatement un médecin si votre bébé est anormalement somnolent ou endormi, s'il a du mal à s'alimenter ou à respirer et s'il est flasque (il manque de tonus musculaire). C'est un état très grave pour l'enfant, qui peut entraîner la mort. Signalez au médecin qui soigne l'enfant que vous allaitez et que vous avez pris CODEINE CONTIN;
- vous êtes âgé de moins de 12 ans;
- vous êtes âgé de moins de 18 ans et que l'on vous a récemment enlevé ou que l'on va vous enlever vos amygdales ou vos végétations adénoïdes parce qu'il vous arrive souvent d'arrêter de respirer pendant votre sommeil.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CODEINE CONTIN, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé,

notamment :

- si vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- si vous êtes atteint d'une maladie rénale, hépatique ou pulmonaire grave;
- si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- si votre tension artérielle est basse;
- si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression;
- si vous souffrez de constipation chronique ou intense;
- si vous avez des problèmes au niveau de la glande thyroïde, des glandes surrénales ou de la prostate;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves;
- si vous souffrez de migraines;
- si vous prévoyez devenir enceinte.

Autres mises en garde à connaître :

Certaines personnes métabolisent la codéine bien plus vite que la population générale, ce qui peut provoquer une surdose accidentelle. Si cela devait vous arriver, obtenez immédiatement de l'aide (voir Surdosage pour connaître les symptômes du surdosage et savoir quoi faire en cas de surdosage). Si vous savez que vous métabolisez rapidement la codéine, dites-le à votre médecin AVANT de commencer à prendre ce médicament.

CODEINE CONTIN n'est pas recommandé chez les personnes qui ont des problèmes respiratoires ou qui présentent un risque de problèmes respiratoires, comme :

- les infections pulmonaires ou les affections respiratoires;
- les troubles neurologiques;
- les problèmes cardiaques graves;
- des traumatismes multiples récents ou une intervention chirurgicale lourde.

Dépendance aux opioïdes et toxicomanie

Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie. Il est important de discuter avec votre médecin si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement

N'utilisez pas CODEINE CONTIN si vous êtes enceinte, si vous allaitez, pendant le travail ou pendant l'accouchement. Votre bébé peut absorber les opioïdes par le lait maternel ou pendant qu'il se trouve dans l'utérus. CODEINE CONTIN peut alors entraîner des troubles respiratoires dangereux pour la vie de votre bébé à naître ou de votre bébé nourri au sein.

Conduite d'un véhicule et opération de machines

Abstenez-vous d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de CODEINE CONTIN sur vous. CODEINE CONTIN peut causer :

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

En général, ces effets peuvent se produire après la première dose ou après une augmentation de la dose.

Trouble de la glande surrénale

Il est possible qu'un trouble de la glande surrénale, appelé insuffisance surrénalienne, survienne. Dans un tel cas, la glande surrénale ne produit pas certaines hormones en quantité suffisante. Vous pourriez présenter des symptômes comme les suivants :

- nausées, vomissements;
- sensation de fatigue, faiblesse ou étourdissement;
- diminution de l'appétit.

Vous êtes plus susceptible de présenter des troubles de la glande surrénale si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre médecin peut faire des examens, vous donner un autre médicament et cesser graduellement votre traitement par CODEINE CONTIN.

Syndrome sérotoninergique

CODEINE CONTIN peut entraîner un syndrome sérotoninergique, maladie rare qui peut mettre la vie en danger. Il peut causer d'importants changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. L'apparition du syndrome sérotoninergique est possible si vous prenez CODEINE CONTIN en même temps que certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont les suivants, entre autres :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements musculaires, secousses musculaires, contractions ou raideurs musculaires, hyperréflexivité (accentuation exagérée des réflexes), perte de la coordination;
- fréquence cardiaque rapide, variations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements de l'humeur, inconscience et coma.

Fonction sexuelle et reproduction

L'utilisation d'opioïdes sur une longue période peut faire baisser le taux des hormones sexuelles. Elle peut aussi entraîner une baisse de la libido (désir sexuel), une dysfonction érectile ou l'infertilité.

Apnée du sommeil

Les opioïdes peuvent causer un problème appelé apnée du sommeil (interruption intermittente de la respiration pendant le sommeil). Communiquez avec votre médecin si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil ou si quelqu'un remarque que vous cessez de respirer de temps en temps pendant votre sommeil.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec CODEINE CONTIN :

- l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Vous **ne devez pas** consommer d'alcool pendant que vous prenez CODEINE CONTIN. Cela peut entraîner :
 - de la somnolence;
 - une respiration anormalement lente ou faible;
 - des effets secondaires graves;

- une surdose mortelle.
- d'autres médicaments sédatifs pouvant augmenter la somnolence provoquée par CODEINE CONTIN;
- d'autres analgésiques opioïdes (pour la douleur);
- les anesthésiques généraux (utilisés pendant une intervention chirurgicale);
- les médicaments qui aident à dormir ou à diminuer l'anxiété (benzodiazépines);
- des antidépresseurs (médicaments utilisés pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur). **Ne prenez pas** CODEINE CONTIN en même temps qu'un inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO) ou si vous avez pris un inhibiteur de la MAO dans les 14 jours précédant le traitement par CODEINE CONTIN;
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs graves, comme la schizophrénie;
- les antihistaminiques (pour les allergies);
- les antiémétiques (pour prévenir les vomissements);
- les médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos;
- certains médicaments pour le cœur (comme les bêtabloquants);
- les anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang);
- les médicaments utilisés pour traiter les migraines (comme les triptans);
- le millepertuis.

Comment prendre CODEINE CONTIN :

Prenez les comprimés CODEINE CONTIN aux 12 heures avec un grand verre d'eau, avec ou sans aliments.

Avalez le comprimé entier. Vous ne devez pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre le comprimé, car cela pourrait être dangereux et causer un trouble grave ou la mort. Le comprimé de trois teneurs sur quatre (100 mg, 150 mg et 200 mg) est sécable et peut être divisé en deux. Il ne faut pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre le demi-comprimé.

Dose habituelle :

La dose prescrite est personnalisée, c'est-à-dire qu'elle a été calculée juste pour vous. Assurez-vous de suivre les directives posologiques de votre médecin à la lettre. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre médecin. Des doses plus élevées peuvent causer plus d'effets indésirables et vous exposer à un risque accru de surdose.

Réévaluez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin de CODEINE CONTIN. Assurez-vous d'utiliser CODEINE CONTIN seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente ou si des effets secondaires se manifestent pendant que vous prenez CODEINE CONTIN, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Arrêt du traitement :

Il ne faut pas arrêter soudainement la prise de CODEINE CONTIN si vous le prenez depuis plus de quelques jours.

Votre médecin vous suivra et vous guidera sur la façon de cesser progressivement de prendre CODEINE CONTIN. Vous devez diminuer graduellement la dose avant de cesser complètement de prendre le médicament pour éviter l'apparition de symptômes incommodes comme :

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

Quand vous réduisez ou cessez la prise d'opioïdes, votre corps perd l'habitude de ces médicaments. Si vous reprenez le traitement, il faut le faire avec la dose la plus faible. Une surdose pourrait survenir si vous repreniez le traitement avec la dernière dose prise avant la réduction graduelle de CODEINE CONTIN.

Renouvellement de l'ordonnance de CODEINE CONTIN :

Une nouvelle ordonnance écrite de votre médecin est nécessaire chaque fois que vous avez épuisé votre réserve de CODEINE CONTIN. Il est donc important de communiquer avec votre médecin avant que votre réserve actuelle soit épuisée.

Obtenez les ordonnances pour ce médicament seulement du médecin responsable de votre traitement. N'en demandez pas à un autre médecin, à moins que vous ayez changé de médecin pour le traitement de votre douleur.

Surdosage :

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

Les signes d'une surdose peuvent comprendre :

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, sautez la dose oubliée. Ne prenez jamais deux doses à la fois. Si vous oubliez de prendre plusieurs doses de suite, parlez-en à votre médecin avant de reprendre le traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CODEINE CONTIN?

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

Voici certains des effets secondaires :

- confusion;
- somnolence;
- insomnie;
- étourdissements;
- évanouissements;
- nausées, vomissements ou perte d'appétit;
- sécheresse de la bouche;
- maux de tête;
- troubles de la vue;
- faiblesse ou manque de coordination des mouvements musculaires;
- démangeaisons;
- sensation de tête légère;
- transpiration;
- constipation;
- faible libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité.

Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien au sujet des moyens de prévenir la constipation lorsque vous amorcez un traitement par CODEINE CONTIN.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
RARE			
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, relâchement musculaire/faible tonicité, peau froide et moite			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave,			✓

nausées			
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, tremblements, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration		✓	
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques		✓	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère	✓		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou nervosité, perte du contrôle musculaire ou contractions musculaires, tremblements, diarrhée			✓

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit 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/droque.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Garder CODEINE CONTIN non utilisé ou périmé dans un endroit sûr afin de prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.
- Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), dans un endroit sec.
- Garder CODEINE CONTIN hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.
- Ne prenez jamais un médicament devant un jeune enfant, car celui-ci voudra vous imiter. L'ingestion accidentelle du médicament par un enfant est dangereuse et peut être mortelle. Si un enfant prend accidentellement CODEINE CONTIN, obtenez immédiatement une aide d'urgence.

Élimination :

Ne jetez jamais CODEINE CONTIN dans les ordures ménagères, car des enfants ou des animaux de compagnie pourraient le trouver. Pour que le médicament soit éliminé de façon sécuritaire, il doit être rapporté à une pharmacie.

Pour en savoir davantage au sujet de CODEINE CONTIN, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- consulter la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site du fabricant <http://www.purdue.ca>, ou encore, en composant le 1-800-387-4501.

Le présent dépliant a été rédigé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 7 juillet 2021

CODEINE CONTIN® est une marque déposée de Purdue Pharma.