

MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^N**TYLENOL**[®] avec codéine No. 4
comprimés d'acétaminophène (300 mg) et de phosphate de codéine (60 mg)
comprimés d'acétaminophène et de phosphate de codéine, USP

Analgésique et antipyrétique

Janssen Inc.
200 Whitehall Drive
Markham (Ontario)
L3R 0T5

Date de révision :
9 novembre 2016

www.janssen.com/canada

Numéro de contrôle de la présentation : 197252

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2016 Janssen Inc.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
CONSERVATION ET STABILITÉ	25
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	29

N^o **TYLENOL[®]** avec codéine No. 4
comprimés d'acétaminophène et de phosphate de codéine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 4 : 300 mg d'acétaminophène et 60 mg de phosphate de codéine	cellulose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, glycolate d'amidon sodique et talc

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) est indiqué pour le soulagement de la douleur modérée à intense.

Gériatrie (> 65 ans)

En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale se situe normalement dans la partie inférieure de l'intervalle posologique, compte tenu de la fréquence accrue d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, de maladies concomitantes ou d'autres pharmacothérapies.

Pédiatrie (< 18 ans)

Les études sur l'innocuité et l'efficacité de l'acétaminophène et de la codéine chez l'enfant sont limitées. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser TYLENOL[®] avec codéine No. 4 chez les patients âgés de plus de 12 ans et de moins de 18 ans.

En raison de préoccupations grandissantes quant à l'innocuité, l'utilisation de la codéine, y compris TYLENOL[®] avec codéine No. 4, est contre-indiquée chez les patients âgés de moins de 12 ans, et ce, peu importe le contexte clinique (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Restrictions relatives à l'utilisation

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées, et en raison des risques de surdose et de décès associés aux préparations d'opioïdes à libération immédiate, les comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) ne doivent être administrés qu'aux patients pour lesquels les autres options thérapeutiques (p. ex., analgésiques non opioïdes) sont inefficaces, non tolérées ou ne conviennent pas pour soulager efficacement la douleur (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 pose un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peut entraîner une surdose et la mort. Les risques de chaque patient doivent être évalués avant que TYLENOL[®] avec codéine No. 4 soit prescrit, et l'apparition de ces comportements et états doit être surveillée à intervalles réguliers chez tous les patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doit être conservé dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

Dépression respiratoire potentiellement mortelle

L'utilisation de TYLENOL[®] avec codéine No. 4 peut entraîner une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle. L'apparition d'une dépression respiratoire doit être surveillée chez les patients, en particulier durant l'instauration du traitement par TYLENOL[®] avec codéine No. 4 ou à la suite d'une augmentation de la dose.

Les comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 4 peut entraîner l'apparition d'événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Exposition accidentelle

L'ingestion accidentelle, même d'une seule dose de TYLENOL[®] avec codéine No. 4, en particulier par les enfants, peut entraîner une surdose fatale d'acétaminophène et de phosphate de codéine (voir les instructions concernant l'élimination appropriée dans POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Élimination).

Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né

Une utilisation prolongée de TYLENOL[®] avec codéine No. 4 par la mère au cours de la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, une affection qui peut être potentiellement mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interaction avec l'alcool

L'ingestion concomitante d'alcool et de TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doit être évitée, car elle peut aboutir à des effets additifs dangereux et ainsi causer des lésions graves ou la mort

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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

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

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

- **Réserver la prescription concomitante de TYLENOL[®] avec codéine No. 4 et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC aux patients chez qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées.**
- **Limiter les doses et les durées de traitement au minimum nécessaire.**
- **Suivre les patients afin de déceler l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.**

Généralités

Les patients doivent être avisés de ne pas donner de comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) à une personne autre que le patient pour lequel le médicament a été prescrit, car cette utilisation inappropriée pourrait entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort. TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doit être conservé dans un lieu sûr afin d'éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doit uniquement être prescrit par des personnes expérimentées dans l'administration d'opioïdes puissants, dans la prise en charge de patients recevant des opioïdes puissants pour le soulagement de la douleur et dans la détection et le traitement de la dépression respiratoire, y compris l'administration d'antagonistes des opioïdes.

Les patients doivent être avisés de ne pas consommer d'alcool lorsqu'ils prennent TYLENOL[®] avec codéine No. 4, car l'alcool peut augmenter le risque d'événements indésirables graves, y compris la mort.

Une hyperalgésie qui ne répond pas à une augmentation additionnelle de la dose d'opioïdes peut survenir à des doses particulièrement élevées. Une réduction de la dose de codéine ou une substitution par un autre opioïde peut être nécessaire.

On recommandera aux patients de consulter un médecin si une zone douloureuse devient rouge ou enflée, si leurs symptômes s'aggravent ou ne s'améliorent pas ou si de nouveaux symptômes, tels qu'une forte fièvre, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une respiration sifflante ou une céphalée persistante apparaissent, ceux-ci pouvant être les signes d'un état nécessitant des soins médicaux.

Il n'est pas recommandé de prendre de l'acétaminophène, sauf sur l'avis du médecin, durant plus de 5 jours pour combattre la douleur ou plus de 3 jours pour abaisser la fièvre. Ne pas prendre de manière continue sans un suivi médical. Il faut conseiller aux patients de communiquer avec un médecin lorsque la douleur ou la fièvre persiste ou s'aggrave ou lorsque de nouveaux symptômes apparaissent.

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

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

Abus et mauvaise utilisation

Comme tous les opioïdes, TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est un médicament qui peut faire l'objet d'abus et de mauvaise utilisation susceptibles de provoquer une surdose et la mort. Par conséquent, TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doit être prescrit et manipulé avec prudence.

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

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

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est destiné à une utilisation par voie orale uniquement. Les comprimés doivent être avalés entiers. L'abus de formes posologiques à prendre par voie orale peut entraîner des événements indésirables graves, y compris la mort.

Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fertilité

Aucune étude adéquate n'a été menée chez les animaux pour savoir si l'acétaminophène ou la codéine présente un potentiel carcinogène ou mutagène. Aucune étude adéquate n'a non plus été menée chez les animaux pour déterminer si l'acétaminophène peut altérer la fertilité.

En utilisant le test d'Ames (activation microsomale) sur *Salmonella*, le test de Basc sur les gamètes de drosophile et le test du micronoyau sur la moelle osseuse de souris, on n'a mis en évidence aucun potentiel mutagène pour l'acétaminophène et la codéine.

Effets cardiovasculaires

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

généraux. Chez ces patients, on doit surveiller l'apparition de signes d'hypotension à la suite de l'administration de la dose de départ ou de l'ajustement de la dose de **TYLENOL[®]** avec codéine No. 4.

L'utilisation de **TYLENOL[®]** avec codéine No. 4 chez les patients en état de choc circulatoire doit être évitée, car le médicament peut causer une vasodilatation qui peut réduire davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Dépendance/Tolérance

Comme avec les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent apparaître à la suite d'une administration répétée de **TYLENOL[®]** avec codéine No. 4, et il existe un risque de dépendance psychologique.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat d'une neuroadaptation des récepteurs opioïdes à l'exposition chronique à un opioïde, et se distinguent de l'abus et de la toxicomanie. La tolérance et la dépendance physique, qui peuvent se manifester à la suite de l'administration répétée d'opioïdes, ne constituent pas en soi une preuve de toxicomanie ou d'abus.

Les patients recevant un traitement prolongé doivent graduellement arrêter le médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour atténuer la douleur. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après une interruption soudaine du traitement ou à la suite de l'administration d'un antagoniste des opioïdes. Certains des symptômes qui peuvent être associés à un sevrage soudain des analgésiques opioïdes comprennent les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'anxiété, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, une augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement ou réduction de la dose**).

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

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est un opioïde dont l'utilisation dans le traitement des toxicomanies n'est pas autorisée. Chez les personnes ayant une dépendance à une drogue ou à l'alcool, active ou en rémission, son administration est appropriée dans la prise en charge de la douleur nécessitant un analgésique opioïde.

Effets endocriniens

Insuffisance surrénalienne : Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, plus fréquemment après une utilisation de plus d'un mois. L'insuffisance surrénalienne peut comprendre des signes et symptômes non spécifiques, y compris nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et faible tension artérielle. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, confirmer le diagnostic avec des tests diagnostiques aussitôt que possible. Si une insuffisance surrénalienne est diagnostiquée, traiter avec des doses de remplacement physiologique de corticostéroïdes. Sevrer le patient des opioïdes pour permettre à la fonction surrénalienne de se restaurer et continuer le traitement corticostéroïde jusqu'à ce que la fonction surrénalienne se rétablisse. D'autres opioïdes peuvent être essayés car on a signalé dans certains cas que l'utilisation d'un opioïde différent n'entraînait pas la récurrence de

l'insuffisance surrénalienne. Les renseignements disponibles ne permettent pas d'identifier un opioïde en particulier qui serait plus susceptible d'être associé à l'insuffisance surrénalienne.

Effets gastro-intestinaux

Il a été établi que la codéine et d'autres opioïdes morphinomimétiques réduisent le transit intestinal. La codéine peut compromettre le diagnostic ou masquer l'évolution clinique des patients présentant des problèmes abdominaux aigus (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital.

Chez le nouveau-né, le syndrome de sevrage aux opioïdes se manifeste par les signes suivants : irritabilité, hyperactivité et sommeil anormal, pleurs aigus, tremblements, vomissements, diarrhée et absence de prise de poids. Chez le nouveau-né, l'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage aux opioïdes varient selon l'opioïde utilisé, la durée de l'utilisation, le moment de la dernière utilisation par la mère et la dernière quantité utilisée, et la vitesse d'élimination de l'opioïde par le nouveau-né.

Effets neurologiques

Syndrome sérotoninergique : TYLENOL[®] avec codéine No. 4 pourrait entraîner une affection rare mais pouvant menacer le pronostic vital résultant de l'administration concomitante de médicaments sérotoninergiques (p. ex. antidépresseurs, antimigraineux). Le traitement par des médicaments sérotoninergiques doit être arrêté si de tels événements (caractérisés par un ensemble de symptômes tels qu'hyperthermie, rigidité, myoclonie, instabilité du système nerveux autonome avec possibles fluctuations rapides des signes vitaux, altération de l'état mental, y compris confusion, irritabilité, agitation extrême progressant jusqu'au délire et au coma) se produisent et un traitement symptomatique de soutien doit être débuté.

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 ne doit pas être utilisé en association avec des inhibiteurs de la MAO ou des précurseurs de la sérotonine (tels que le L-tryptophane, l'oxitriptan) et doit être utilisé avec précaution lors de l'association avec d'autres médicaments sérotoninergiques (triptans, certains antidépresseurs tricycliques, lithium, tramadol, millepertuis commun) en raison du risque de syndrome sérotoninergique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Interactions avec les déprimeurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool) :

La codéine doit être utilisée avec prudence et à une dose réduite lorsqu'elle est administrée en concomitance avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et d'autres tranquillisants, des sédatifs hypnotiques, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des anti-émétiques à action centrale et d'autres déprimeurs du SNC. Une dépression respiratoire, une hypotension et une profonde sédation, le coma ou la mort pourraient en résulter.

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité lié au médicament en comparaison à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seulement. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque similaire lors de l'utilisation concomitante d'autres médicaments déprimeurs du SNC avec les analgésiques opioïdes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si la décision est prise de prescrire une benzodiazépine ou d'autres déprimeurs du SNC avec un analgésique opioïde, prescrire les doses efficaces les plus faibles possibles et les durées d'utilisation concomitante minimales. Chez les patients recevant déjà un analgésique opioïde, prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre déprimeur du SNC plus faible que celle indiquée en l'absence d'opioïde et ajuster en fonction de la réponse clinique. Si on débute un traitement par un analgésique opioïde chez un patient prenant déjà une benzodiazépine ou un autre déprimeur du SNC, prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et ajuster en fonction de la réponse clinique. Suivre étroitement les patients pour déceler l'apparition de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Informez à la fois les patients et les aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est utilisé avec des benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante des benzodiazépines ou des autres déprimeurs du SNC aient été déterminés. Dépister les patients à risque de troubles liés à l'utilisation de substances, y compris l'abus et la mauvaise utilisation d'opioïdes, et les avertir du risque de surdosage et de décès associé à l'utilisation additionnelle de déprimeurs du SNC, y compris l'alcool et les drogues illicites (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 ne doit pas être pris avec de l'alcool, car il peut accroître le risque d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Sédation, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

Traumatisme crânien : Les effets déprimeurs sur la fonction respiratoire de la codéine, et la capacité d'augmenter la pression exercée par le liquide céphalorachidien peuvent être considérablement augmentés en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée en raison d'un traumatisme. Par ailleurs, la codéine peut induire une confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets indésirables qui masquent l'évolution clinique des patients présentant un traumatisme crânien. Chez ces patients, la codéine doit être utilisée avec la plus grande précaution et uniquement si elle est jugée essentielle (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Risque de décès chez les métaboliseurs ultrarapides de la codéine

Certaines personnes peuvent métaboliser la codéine de manière ultrarapide 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 a comme résultat des taux de morphine sérique plus élevés que prévus. Même à des schémas posologiques

recommandés, les métaboliseurs ultrarapides sont sujets à une dépression respiratoire qui peut menacer le pronostic vital ou être mortelle, ou peuvent présenter des symptômes de surdosage, tels que somnolence extrême, confusion ou respiration superficielle.

La prévalence de ce phénotype CYP2D6 est très variable et a été estimée de 0,5 à 1 % chez les Chinois et les Japonais, de 0,5 à 1 % chez les Hispano-Américains, de 1 à 10 % chez les Caucasiens, de 3 % chez les Afro-Américains, et de 16 à 28 % chez les Nord-Africains, les Éthiopiens et les Arabes. Il n'y a pas de données pour d'autres groupes ethniques.

Lorsque les médecins prescrivent un médicament contenant de la codéine, ils doivent choisir la dose efficace la plus faible sur la plus courte durée et informer le patient de ces risques et des signes de surdosage morphinique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Considérations périopératoires

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 n'est pas indiqué pour obtenir une analgésie préventive (administration avant l'opération dans le but d'atténuer la douleur postopératoire).

Dans le cas d'une cordotomie planifiée ou d'une autre intervention chirurgicale visant à atténuer la douleur, TYLENOL[®] avec codéine No. 4 ne doit pas être administré aux patients dans les 24 heures qui précèdent l'intervention ni au cours de la période postopératoire immédiate.

Les médecins doivent personnaliser le traitement et passer des analgésiques parentéraux aux analgésiques oraux, s'il y a lieu. Ainsi, si le traitement par TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doit se poursuivre après la période de rétablissement postopératoire, une nouvelle posologie doit être utilisée en fonction des nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients ayant développé une tolérance aux opioïdes doit être pris en compte si cela est nécessaire d'un point de vue clinique.

L'administration d'analgésiques en période périopératoire doit être effectuée par un professionnel de la santé ayant reçu une formation et ayant l'expérience nécessaire (p. ex., un anesthésiste).

Il a été établi que la codéine et d'autres opioïdes morphinomimétiques ralentissent le transit intestinal. L'iléus est une complication postopératoire fréquente, surtout après une chirurgie intra-abdominale pour laquelle on a administré des analgésiques opioïdes. Il faut surveiller étroitement le ralentissement du transit intestinal chez les patients recevant des opioïdes en période postopératoire. Un traitement de soutien standard doit être mis en place.

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 ne doit pas être utilisé au cours des premières heures de la période postopératoire (dans les 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale), à moins que le patient puisse se déplacer et que sa fonction gastro-intestinale soit normale.

Déficit psychomoteur

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 peut altérer les aptitudes mentales et/ou physiques nécessaires à la réalisation de certaines activités potentiellement dangereuses comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'utilisation de machinerie. Les patients doivent en être avisés. Ils doivent aussi être

mis au courant des effets combinés de l'administration de la codéine avec d'autres dépresseurs du SNC, notamment d'autres opioïdes, la phénothiazine, un sédatif hypnotique et l'alcool.

Effets respiratoires

Dépression respiratoire : Des cas de dépression respiratoire graves, potentiellement mortels et mortels ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, même lorsque pris conformément aux recommandations. La dépression respiratoire causée par la prise d'opioïdes, lorsqu'elle n'est pas immédiatement décelée et prise en charge, peut se solder par un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge de la dépression respiratoire peut inclure les éléments suivants : surveillance étroite, mesures de soutien et recours à des antagonistes des opioïdes, selon l'état clinique du patient. La codéine doit être utilisée avec extrême prudence chez les patients dont la réserve respiratoire est considérablement réduite, ayant une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Une dépression respiratoire grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir à n'importe quel moment au cours de l'utilisation de **TYLENOL[®] avec codéine No. 4**, mais le risque est le plus élevé au moment de l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Il faut donc surveiller étroitement tout signe de dépression respiratoire chez les patients lorsqu'on démarre le traitement par **TYLENOL[®] avec codéine No. 4** et à la suite d'une augmentation de la dose.

Une dépression respiratoire potentiellement mortelle est plus susceptible de se produire chez les personnes âgées, les patients cachectiques ou affaiblis, en raison des changements possibles des paramètres pharmacocinétiques ou de la clairance par rapport aux patients plus jeunes et en meilleure santé.

Une posologie et un ajustement posologique appropriés de **TYLENOL[®] avec codéine No. 4** sont nécessaires afin de réduire le risque de dépression respiratoire. Dans le cas du passage d'un autre opioïde à **TYLENOL[®] avec codéine No. 4**, la surestimation de la dose de **TYLENOL[®] avec codéine No. 4** lors de l'administration de la première dose peut induire une surdose fatale. Chez ces patients, le recours à un analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Groupes à risques particuliers** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

Utilisation chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique : Il faut surveiller tout signe de dépression respiratoire chez les patients atteints d'un cœur pulmonaire ou de maladie pulmonaire obstructive chronique d'importance et chez les patients présentant une réserve respiratoire considérablement réduite, une hypoxie, une hypercapnie ou une dépression respiratoire préexistante, surtout au moment de l'instauration du traitement et lors de l'ajustement de la dose de TYLENOL[®] avec codéine No. 4. Chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de TYLENOL[®] avec codéine No. 4 peuvent réduire la pulsion respiratoire jusqu'à l'apnée. Chez ces patients, le recours à un autre analgésique non opioïde doit être envisagé, dans la mesure du possible. L'utilisation de TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est contre-indiquée chez les patients présentant un asthme bronchique aigu ou grave, une obstruction chronique des voies respiratoires ou un état de mal asthmatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Sensibilité

Réactions cutanées graves

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

Fonction sexuelle/reproduction

L'utilisation à long terme d'opioïdes pourrait être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes tels que baisse de la libido, dysfonction érectile ou infertilité (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables déterminés depuis la commercialisation**).

Populations particulières

Groupes à risques particuliers : La codéine doit être administrée avec prudence aux patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de drogues et à une dose réduite aux patients affaiblis et aux patients ayant une atteinte grave de la fonction pulmonaire, la maladie d'Addison, une hypothyroïdie, un myxœdème, une psychose toxique, une hypertrophie de la prostate ou un rétrécissement de l'urètre.

Femmes enceintes

Aucune étude n'a été menée chez l'humain. TYLENOL[®] avec codéine No. 4 traverse la barrière placentaire et ne doit être administré aux femmes enceintes, selon le jugement du médecin, que si les avantages thérapeutiques potentiels l'emportent sur les risques .

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Contrairement au syndrome de sevrage aux opioïdes chez l'adulte, le syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né peut menacer le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage aux opioïdes chez le nouveau-né, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables déterminés depuis la commercialisation**).

Travail, accouchement et allaitement : Comme les opioïdes peuvent traverser la barrière placentaire et être excrétés dans le lait maternel, TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est contre-indiqué chez les femmes en travail ou qui allaitent. Le nourrisson pourrait présenter une dépression respiratoire si des opioïdes sont administrés au cours du travail.

La codéine est sécrétée dans le lait maternel. Chez les femmes avec un métabolisme normal de la codéine (activité de CYP2D6 normale), la quantité de codéine sécrétée dans le lait maternel est faible et dose-dépendante. Malgré l'utilisation courante de produits à base de codéine pour la prise en charge des douleurs du post-partum, les rapports d'effets indésirables chez le nourrisson sont rares. Toutefois, **certaines femmes métabolisent la codéine de façon ultrarapide. Ces femmes atteignent des taux sériques de morphine, le métabolite actif de la codéine, plus élevés que prévus, entraînant ainsi des taux de morphine dans le lait maternel plus élevés que prévus, et des taux élevés de morphine sérique chez les nourrissons qui peuvent présenter un danger potentiel. Par conséquent, l'utilisation de la codéine chez la mère qui allaite a le potentiel d'entraîner des réactions indésirables graves chez le nourrisson, incluant son décès (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de décès chez les métaboliseurs ultrarapides de la codéine).**

Pédiatrie (< 18 ans) : Les études sur l'innocuité et l'efficacité de l'acétaminophène et de la codéine chez les enfants sont limitées. Par conséquent, il n'est pas recommandé d'utiliser TYLENOL[®] avec codéine No. 4 chez les patients âgés de plus de 12 ans et de moins de 18 ans. TYLENOL[®] avec codéine No. 4 contient de la codéine et est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Gériatrie (> 65 ans) : En général, la dose pour une personne âgée doit être établie avec prudence. La dose initiale doit normalement se situer dans la partie inférieure de l'intervalle posologique puis être augmentée graduellement, compte tenu de la fréquence accrue d'une fonction hépatique, rénale ou cardiaque réduite, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Acétaminophène

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est contre-indiqué chez les patients ayant une atteinte hépatique grave. Chez les patients ayant un trouble de la fonction hépatique, l'acétaminophène pourrait exacerber l'insuffisance hépatique. La demi-vie de l'acétaminophène peut être prolongée chez les patients atteints d'une maladie hépatique grave, ce qui pourrait mener à une augmentation de l'exposition au médicament. La fonction hépatique doit être surveillée chez les patients atteints d'une maladie hépatique (voir **Tests de laboratoire**).

Les patients, avec ou sans maladie hépatique, ne doivent pas dépasser la dose quotidienne maximale d'acétaminophène (4 000 mg). La dose quotidienne maximale d'acétaminophène englobe toutes les voies d'administration (intraveineuse, orale et rectale) et tous les produits contenant de l'acétaminophène (gouttes/solutions orales, sirop, comprimés, capsules, suppositoires, etc.).

Codéine

Chez les patients ayant une atteinte hépatique, la maîtrise de la douleur pourrait être compromise

car la codéine pourrait ne pas être métabolisée adéquatement. Puisque l'effet analgésique pourrait être insuffisant, d'autres analgésiques pourraient être envisagés.

Patients atteints d'insuffisance rénale

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave; il a été signalé que l'acétaminophène peut causer une toxicité dans cette population. L'utilisation de la codéine n'est pas recommandée chez les patients ayant un taux de filtration glomérulaire (TFG) < 30 ml/min. Les patients ayant une atteinte de la fonction rénale ont un risque accru de toxicité. La fonction rénale doit être surveillée chez les patients atteints d'une maladie rénale (voir **Tests de laboratoire**).

Tests de laboratoire

Chez les patients présentant une maladie rénale ou hépatique grave, les effets thérapeutiques doivent être surveillés au moyen de tests réguliers de la fonction hépatique et/ou rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables des comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) sont semblables à ceux des autres analgésiques opioïdes, et sont le prolongement des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les principaux dangers liés aux opioïdes comprennent : dépression respiratoire et dépression du système nerveux central et à un degré moindre, dépression circulatoire, arrêt respiratoire, état de choc et arrêt cardiaque.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec TYLENOL[®] avec codéine No. 4 sont la somnolence, une sensation de tête légère, des étourdissements, la sédation, l'essoufflement, la nausée et les vomissements. Ces effets semblent plus marqués chez les patients ambulatoires que chez ceux qui sont alités et certains de ces effets peuvent s'estomper lorsque le patient s'allonge. Parmi les autres effets indésirables, on peut citer des réactions allergiques, l'euphorie, la dysphorie, la constipation, les douleurs abdominales, le prurit, l'éruption cutanée, la thrombocytopénie, une bouche sèche, l'hyperhidrose, la somnolence et l'agranulocytose. La fréquence et la gravité des troubles gastro-intestinaux sont moins prononcées que celles des troubles qui accompagnent l'administration des salicylates.

L'irritation gastro-intestinale qui accompagne généralement la prise de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'acide acétylsalicylique (AAS) n'est pas associée à l'acétaminophène. Les réactions de sensibilité sont rares et se présentent, entre autres, sous forme d'éruptions cutanées ou d'urticaire. On a rarement observé une réaction croisée chez les personnes sensibles à l'AAS. Si l'on soupçonne une sensibilité particulière, il faut cesser l'administration du médicament.

Sédation : La sédation est un effet indésirable courant des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes n'ayant jamais reçu d'opioïdes. La sédation pourrait notamment s'expliquer par le fait que les patients ont souvent besoin de récupérer d'une fatigue prolongée après le soulagement d'une douleur persistante. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, si la sédation est légère, ils ne nécessiteront

pas de traitement, mais plutôt d'un réconfort. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïdes doit être réduite et d'autres causes doivent être examinées. Certaines des causes possibles sont les suivantes : médicament ayant un effet déprimeur sur le SNC administré en concomitance, dysfonctionnement hépatique ou rénal, métastases au cerveau, hypercalcémie et insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, celle-ci pourra de nouveau être augmentée, avec précaution, après trois ou quatre jours, s'il est manifeste que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et le manque d'équilibre peuvent être attribuables à une hypotension orthostatique, surtout chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, et peuvent s'atténuer lorsque le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : La nausée est un effet indésirable courant en début de traitement par des analgésiques opioïdes, et on croit qu'elle est induite par l'activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, par la stimulation de l'appareil vestibulaire et par une vidange gastrique plus lente. La prévalence des nausées diminue lors d'un traitement continu par les analgésiques opioïdes. Lorsqu'on entame un traitement par un opioïde dans le but de soulager la douleur chronique, on doit envisager systématiquement de prescrire un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, on doit rechercher d'autres causes possibles de la nausée, y compris la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coeliaque et l'utilisation concomitante de médicaments émétisants. Les nausées qui persistent malgré une réduction de la dose peuvent être attribuables à une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent être accompagnées d'autres symptômes comme l'anorexie, une satiété précoce, des vomissements et une sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement à long terme par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

Constipation : Pratiquement tous les patients sont constipés lors de la prise d'opioïdes en continu. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou les personnes alitées, un fécalome peut apparaître. Il est crucial d'en aviser les patients et de mettre en place une prise en charge adéquate de la fonction intestinale au début d'un traitement au long cours par des opioïdes. Il convient d'utiliser des laxatifs stimulants, des laxatifs émoullissants et d'autres mesures appropriées, le cas échéant. Puisque le fécalome peut se manifester comme une fausse diarrhée, la présence de constipation doit être écartée chez les patients prenant des opioïdes, avant d'initier un traitement contre la diarrhée.

Effets indésirables déterminés depuis la commercialisation

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) identifiés après la commercialisation de la codéine, de l'acétaminophène ou de leur association sont énumérés ci-dessous d'après le système classe-organe (SOC). Les fréquences sont estimées à partir de déclarations spontanées et des données de vente.

Affections gastro-intestinales : (très rare) douleur abdominale, dyspepsie

Troubles du système immunitaire : (très rare) réaction anaphylactique, hypersensibilité

Investigations : (très rare) augmentation des transaminases

Affections du système nerveux : (très rare) céphalée, sédation

Troubles psychiatriques : (très rare) agitation, dépendance, syndrome de sevrage médicamenteux, humeur euphorique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : (très rare) bronchospasme, dyspnée,

dépression respiratoire, angio-œdème

Affections vasculaires : (très rare) bouffées de chaleur

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : (très rare) prurit, éruption cutanée, urticaire

Déficit androgénique

L'utilisation chronique d'opioïdes pourrait exercer une influence sur l'axe gonadotrope, menant à un déficit androgénique qui peut se manifester par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle de causalité des opioïdes dans le syndrome clinique d'hypogonadisme est inconnu car les facteurs de stress médicaux, physiques, psychologiques et liés au style de vie qui peuvent avoir un impact sur les taux d'hormones sexuelles n'ont pas été contrôlés de façon appropriée dans les études menées jusqu'à présent. Les patients ayant des symptômes de déficit androgénique doivent être évalués par des épreuves de laboratoire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Interaction avec les benzodiazépines et les dépresseurs du système nerveux central (SNC)

En raison d'effets pharmacologiques additifs, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. autres opioïdes, sédatifs hypnotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, tranquillisants, relaxants musculaires, anesthésiques généraux, antipsychotiques, phénothiazines, neuroleptiques, antihistaminiques, antiémétiques et alcool) ou de bêtabloquants augmente le risque de dépression respiratoire, de profonde sédation, de coma et de décès.

Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées. Limiter les doses et les durées de traitement au minimum nécessaire. Suivre étroitement les patients pour déceler l'apparition de signes de dépression respiratoire et de sédation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques**, **Interactions avec les dépresseurs du système nerveux central (y compris les benzodiazépines et l'alcool)** et **Déficit psychomoteur**). TYLENOL[®] avec codéine No. 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) ne doit pas être consommé avec de l'alcool car cette association peut augmenter le risque d'effets secondaires dangereux.

Médicaments associés à un risque de syndrome sérotoninergique

La coadministration de codéine avec un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, pourrait augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une affection pouvant menacer le pronostic vital (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

Coumariniques : On a parfois observé une hausse inattendue du RIN (rapport international normalisé) chez des patients qui prenaient de manière concomitante des anticoagulants coumariniques et des doses régulières d'acétaminophène. Le médecin devrait être au fait de cette interaction potentielle et surveiller attentivement le RIN des patients chez qui il instaure ce traitement. De nombreux facteurs, y compris le régime alimentaire, les médicaments et les conditions environnementales et physiques peuvent modifier la façon dont un patient répond à l'anticoagulothérapie. Il existe plusieurs rapports qui laissent entendre que l'acétaminophène pourrait causer une hyperprothrombinémie (élévation du RIN ou du temps de prothrombine) lorsqu'il est administré en association avec des produits dérivés de la coumarine. Dans le cadre d'autres essais, on n'a signalé aucun changement dans le temps de prothrombine. Bien que les changements rapportés aient été habituellement d'une signification clinique restreinte, on devrait procéder à une évaluation périodique du temps de prothrombine lorsque ces agents sont administrés concomitamment.

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

Interactions du médicament sur les examens de laboratoire

La codéine peut augmenter les taux d'amylase sérique.

L'acétaminophène peut entraîner des faux positifs lors de tests concernant l'acide 5-hydroxy-indole-acétique urinaire.

Interactions du médicament sur le mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) ne doit être utilisé que chez les patients pour lesquels les autres options thérapeutiques sont inefficaces ou non tolérées (p. ex., analgésiques non opioïdes).

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doit être avalé entier. Le fait de couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 4 peut entraîner l'apparition d'événements indésirables dangereux, y compris la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Considérations posologiques

Les comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doivent être utilisés avec prudence dans les 12 heures précédant une intervention chirurgicale et dans les 12 à 24 heures suivant l'intervention (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Considérations périopératoires**).

L'administration par voie rectale de TYLENOL[®] avec codéine No. 4 n'est pas indiquée.

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 peut être pris avec ou sans aliments, avec un verre d'eau.

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

La codéine contenue dans TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doit être prescrite à la dose efficace la plus faible et pour la période de temps la plus courte possible. La posologie doit tenir compte des besoins, toutes les 4 à 6 heures, et ne doit pas suivre un schéma préétabli.

Ne pas administrer avec d'autres médicaments contenant de l'acétaminophène.

Il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée de TYLENOL[®] avec codéine No. 4. Un surdosage peut entraîner **une atteinte hépatique grave ou potentiellement fatale** (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients atteints d'insuffisance hépatique**).

On ajustera la posologie selon l'intensité de la douleur et la réponse du patient. On doit toutefois se rappeler qu'une tolérance à la codéine peut résulter de son emploi continu et que l'incidence des effets indésirables est liée à la dose. Chez l'adulte, des doses de codéine de plus de 60 mg ne procurent pas un soulagement commensurable de la douleur. Elles ne font que prolonger l'analgésie et sont associées à une augmentation appréciable de l'incidence des effets secondaires indésirables.

Les comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 4 s'administrent par voie orale.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 4 :

Prendre 1 comprimé toutes les 4 à 6 heures au besoin; ne pas dépasser 6 comprimés par période de 24 heures.

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Gériatrie

Des cas de dépression respiratoire sont survenus chez des personnes âgées ayant reçu de fortes doses initiales d'opioïdes alors qu'elles n'étaient pas tolérantes aux opioïdes ou lorsque les opioïdes ont été administrés en concomitance avec d'autres médicaments pouvant causer une dépression respiratoire. Le traitement par TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doit être instauré à une dose faible, laquelle peut être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Ajustement posologique :

L'ajustement posologique est la clé de la réussite d'un traitement par des analgésiques opioïdes. **Pour optimiser adéquatement la dose aboutissant à l'atténuation de la douleur du patient, on doit viser l'administration de la dose la plus faible qui permettra d'atteindre l'objectif global du traitement, soit un soulagement de la douleur satisfaisant accompagné d'effets secondaires acceptables.**

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

Ajustement ou réduction de la dose :

La dépendance physique avec ou sans dépendance psychologique se manifeste généralement avec une administration chronique d'opioïdes, dont **TYLENOL[®] avec codéine No. 4**. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent survenir à la suite de l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes peuvent comprendre : courbatures, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes abdominales, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, palpitations, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

Chez les patients qui suivent un traitement prolongé, on doit réduire progressivement la prise du médicament, si ce dernier n'est plus nécessaire pour contrôler la douleur. Chez les patients qui suivent un traitement approprié avec des analgésiques opioïdes et chez qui on réduit progressivement la dose, ces symptômes sont habituellement légers (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Élimination

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doit être conservé en lieu sûr, hors de la vue et de la portée des enfants avant, pendant et après son utilisation. TYLENOL[®] avec codéine No. 4 ne doit pas être pris devant des enfants, car ils pourraient tenter de faire la même chose.

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. Il est recommandé de se débarrasser du médicament par l'entremise des programmes de récupération offerts dans les pharmacies. Les comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 4 inutilisés ou périmés doivent être éliminés de façon appropriée dès qu'ils ne servent plus afin de prévenir les expositions accidentelles au produit (notamment chez les enfants et les animaux de compagnie). Si on doit temporairement conserver le médicament avant de l'éliminer, on peut s'adresser à la pharmacie pour obtenir un contenant scellé à l'épreuve des enfants, par exemple un contenant à déchets biologiques ou une boîte à médicaments que l'on peut verrouiller.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante au moment prévu, sans en modifier la quantité.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Acétaminophène

Chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus), une hépatotoxicité peut survenir après l'ingestion de plus de 7,5 à 10 g sur une période de 8 heures ou moins. Les cas de décès sont peu fréquents (moins de 3 à 4 % des cas non traités) et ont été rarement signalés dans des cas de surdoses de moins de 15 g. Chez les enfants (âgés de moins de 12 ans), un surdosage aigu de moins de 150 mg/kg n'a pas été associé à une hépatotoxicité. Des symptômes précoces se manifestant après un surdosage potentiellement hépatotoxique peuvent comprendre : anorexie, nausées, vomissements, diaphorèse, pâleur et malaise général. Cette hépatotoxicité pourrait n'être apparente sur le plan clinique et dans les résultats de laboratoire que 48 à 72 heures après l'ingestion.

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

Symptômes : Les événements cliniques ci-dessous ont été associés à une surdose d'acétaminophène. Du point de vue d'un surdosage, ils sont considérés comme prévisibles et comprennent des décès dus à une insuffisance hépatique fulminante ou à ses séquelles.

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Anorexie

Affections gastro-intestinales

Vomissements, nausées, gêne abdominale

Affections hépatobiliaires

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Pâleur, hyperhidrose, malaise

Investigations

Augmentation de la bilirubine sanguine, élévation du taux des enzymes hépatiques, augmentation du rapport international normalisé, augmentation du temps de Quick, augmentation du taux de phosphate sanguin, augmentation du taux de lactate sanguin

Les événements cliniques ci-dessous constituent des séquelles d'une insuffisance hépatique aiguë et peuvent être mortels. Si ces événements surviennent en cas d'insuffisance hépatique aiguë associée à un surdosage d'acétaminophène (adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans :

> 7,5 g en 8 heures; enfants âgés de moins de 12 ans : > 150 mg/kg en 8 heures), ils sont considérés comme prévus.

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

Infections et infestations

Septicémie, infection fongique, infection bactérienne

Affections hématologiques et du système lymphatique

Coagulation intravasculaire disséminée, coagulopathie, thrombocytopénie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypoglycémie, hypophosphatémie, acidose métabolique, acidose lactique

Affections du système nerveux

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

Affections cardiaques

Cardiomyopathie

Affections vasculaires

Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Insuffisance respiratoire

Affections gastro-intestinales

Pancréatite, hémorragie gastro-intestinale

Affections du rein et des voies urinaires

Insuffisance rénale aiguë

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Défaillance multiviscérale

Syndrome toxique typique : Un surdosage important d'acétaminophène peut entraîner une hépatotoxicité potentiellement fatale. Le praticien doit garder à l'esprit qu'aucun symptôme précoce n'est pathognomonique d'un surdosage. Il faudra par conséquent toujours procéder avec une grande mesure de suspicion sur le plan clinique.

Du fait de sa grande disponibilité, l'acétaminophène fait souvent l'objet d'un surdosage, seul ou combiné à d'autres médicaments. Au moindre doute, le praticien devrait faire des tests pour dépister sa présence dans le sang. On peut prévoir une toxicité aiguë, à la suite d'une surdose unique d'acétaminophène, lorsque la dose dépasse 150 mg/kg. Les alcooliques chroniques, les personnes cachectiques et celles qui prennent des inducteurs du système enzymatique microsomal du cytochrome P₄₅₀ hépatique peuvent être à risque sous des doses plus faibles. On a observé rarement une intoxication chronique chez des personnes qui ont consommé plus de 150 mg/kg d'acétaminophène par jour durant plusieurs jours.

Antidote spécifique : La N-acétylcystéine (NAC), administrée par voie intraveineuse ou orale, constitue un antidote très efficace contre l'empoisonnement par l'acétaminophène. Son efficacité est maximale lorsqu'on l'administre dans les 8 heures suivant un surdosage important, mais on a signalé des résultats bénéfiques même lorsque le traitement est amorcé longtemps après cette limite. Il est toutefois impératif d'administrer l'antidote le plus tôt possible après une intoxication aiguë afin de bénéficier pleinement de ses effets protecteurs.

Traitement : Lorsqu'on soupçonne un surdosage d'acétaminophène, il faut amorcer sans tarder le traitement qui consiste à décontaminer le tractus digestif, assurer des soins de soutien, évaluer soigneusement l'évolution de la concentration sérique d'acétaminophène aux intervalles appropriés en fonction du nomogramme de Matthew-Rumack, administrer en temps indiqués de la NAC en quantité suffisante, puis assurer un traitement de suivi approprié. Le médecin qui n'est pas familier avec les méthodes actuelles de traitement d'un surdosage d'acétaminophène devrait consulter sans tarder un centre antipoison. Tout retard à amorcer le traitement approprié risque de compromettre les chances de guérison complète du patient.

Codéine :

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

Syndrome toxique typique : Celui des narcotiques opiacés.

Antidote spécifique : chlorhydrate de naloxone.

Traitement : Stabiliser le patient de la manière habituelle (voie aérienne, respiration, circulation), entreprendre la décontamination du tractus digestif de la manière appropriée, amorcer des soins de soutien, administrer l'antidote selon les besoins (voir la monographie de produit fournie par le fabricant), consulter le centre antipoison régional sur la prise en charge continue, puis prendre des dispositions pour un suivi approprié.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 (acétaminophène et phosphate de codéine) conjugue les effets analgésiques de la codéine à ceux de l'acétaminophène.

Pharmacodynamie

Système nerveux central

La codéine produit une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire est attribuable tant à une baisse de la réponse des centres du tronc cérébral à une augmentation de la pression partielle en CO₂ qu'à une baisse de la réponse à la stimulation électrique.

La codéine réduit le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux situé dans la médulla. Des effets antitussifs peuvent survenir à des doses inférieures à celles généralement nécessaires pour obtenir une analgésie.

La codéine cause un myosis, même dans la noirceur la plus complète. Les micropupilles sont un signe de surdose aux opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (p. ex., des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire une manifestation similaire). On peut observer une mydriase marquée plutôt qu'un myosis en présence d'une hypoxie liée à une surdose à la codéine.

Tractus gastro-intestinal et autres muscles lisses

La codéine cause une réduction du transit intestinal associé à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antré de l'estomac et du duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée, et le péristaltisme est réduit. Les ondes péristaltiques du côlon sont moins nombreuses, mais le tonus peut augmenter jusqu'à se transformer en spasmes, ce qui entraîne la constipation. Parmi les autres effets induits par les opioïdes, citons la diminution des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, le spasme du sphincter d'Oddi et une hausse transitoire de l'amylase sérique.

Système cardiovasculaire

La codéine peut induire une libération d'histamine avec ou sans vasodilatation périphérique. Les manifestations d'une sécrétion d'histamine ou d'une vasodilatation périphérique peuvent comprendre un prurit, des bouffées vasomotrices, des yeux rouges, une hyperhidrose ou une hypotension orthostatique.

Système endocrinien

Les opioïdes peuvent influencer sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ou l'axe gonadotrope. On peut observer certains changements, comme une augmentation de la prolactine sérique et une diminution du cortisol et de la testostérone plasmatiques. Des signes et des symptômes cliniques pourraient se manifester en raison de ces changements hormonaux.

Système immunitaire

Les études animales et *in vitro* indiquent que les opioïdes exercent divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte d'utilisation. Toutefois, on ignore la portée clinique de ces observations.

Pharmacocinétique

Absorption

L'acétaminophène et le phosphate de codéine s'absorbent bien lorsque pris par voie orale.

Après l'administration par voie orale de l'acétaminophène associé à la codéine, les deux médicaments sont absorbés rapidement et conduisent à un pic de concentration plasmatique en l'espace de 60 minutes. Les 600 mg d'acétaminophène contenus dans deux comprimés TYLENOL[®] avec codéine No. 3 produisent en 40 minutes un pic de concentration plasmatique de 6,25 µg/ml, alors que les 60 mg de phosphate de codéine produisent en 60 minutes un pic de concentration plasmatique de 150 ng/ml.

Distribution

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

Métabolisme

L'acétaminophène est métabolisé principalement dans le foie.

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

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

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

Excrétion

La demi-vie d'élimination plasmatique ($t_{1/2}$) individuelle de l'acétaminophène varie de 1,5 à 3,5 heures et celle de la codéine varie de 1,5 à 4 heures. Moins de 1 % d'une dose de codéine et moins de 4 % d'une dose d'acétaminophène sont excrétés inchangés dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Il n'est pas recommandé d'utiliser TYLENOL[®] avec codéine No. 4 chez les patients âgés de plus de 12 ans et de moins de 18 ans. TYLENOL[®] avec codéine No. 4 contient de la codéine et est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés No. 4 entre 15 et 30 °C à l'abri de la lumière. Garder le flacon bien fermé.

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé dur, blanc et rond, à faces planes biseautées portant gravée sur une face l'inscription « 4 » et sur l'autre face un motif spécial à surface plane biseautée portant l'inscription « McNEIL », contient 300 mg d'acétaminophène et 60 mg de phosphate de codéine.

Composition

Ingrédients non médicinaux : cellulose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, laurylsulfate de

sodium, glycolate d'amidon sodique et talc. Énergie : 1,704 kJ (0,405 kcal). Sodium : < 1 mmol (0,6 mg). Sans gluten, sans lactose, sans métabisulfite sodique et sans tartrazine.

Conditionnement

Flacons de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

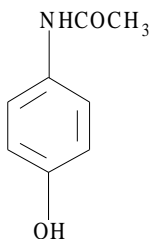
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : acétaminophène

Nom chimique : N-(4-hydroxyphényl) acétamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₈H₉NO₂ et 151,2

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

État physique : poudre blanche cristalline

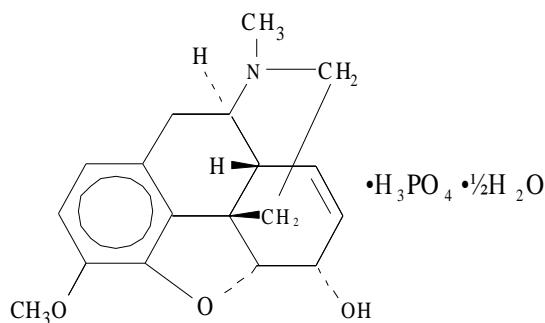
Solubilité : 1 g/20 ml dans l'eau bouillante; 1 g/10 ml dans l'alcool

Dénomination commune : phosphate de codéine

Nom chimique : hémihydrate (sel) de 7,8-didéhydro-4,5 α -époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6 α -ol-phosphate(1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₈H₂₁NO₃•H₃PO₄•½H₂O et 406,4

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

État physique : poudre blanche cristalline

Solubilité : 4 g/ml dans l'eau; 30 mg/10 ml dans l'alcool

Stabilité générale du produit :

- Température - stable
- Humidité - éviter l'excès d'humidité
- Lumière - sensible, conserver à l'abri de la lumière

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**^NTYLENOL[®] avec codéine No. 4
comprimés d'acétaminophène et de phosphate de codéine**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TYLENOL[®] avec codéine No. 4** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TYLENOL[®] avec codéine No. 4** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Même si vous prenez TYLENOL[®] avec codéine No. 4 de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation des opioïdes, qui peuvent entraîner une surdose et la mort.**
- **TYLENOL[®] avec codéine No. 4 doit être avalé entier. Ne pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés. Cela peut être dangereux et aboutir à la mort ou vous nuire gravement.**
- **Vous pourriez avoir des problèmes de respiration potentiellement mortels lorsque vous prenez TYLENOL[®] avec codéine No. 4. Il est moins probable que cela se produise si vous prenez le médicament comme l'a prescrit votre médecin.**
- **Il ne faut jamais donner TYLENOL[®] avec codéine No. 4 à une autre personne. Elle pourrait en mourir si elle en prenait. Si TYLENOL[®] avec codéine No. 4 ne vous a pas été prescrit, le fait d'en prendre, même une seule dose, peut causer une surdose fatale. Cela est particulièrement vrai pour les enfants.**
- **Si vous avez pris TYLENOL[®] avec codéine No. 4 au cours de votre grossesse, à court ou à long terme, à des doses faibles ou élevées, votre bébé peut souffrir de symptômes de sevrage potentiellement mortels après la naissance. Ces symptômes peuvent se manifester dans les jours suivant la naissance et jusqu'à 4 semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un des symptômes suivants :**
 - **Sa respiration change (p. ex. respiration faible, difficile ou rapide).**
 - **Il est anormalement difficile de le réconforter.**
 - **Il tremble.**
 - **Ses selles sont plus importantes, il éternue, bâille ou vomit davantage, ou il fait de la fièvre.****Consultez un médecin immédiatement.**
- **Prendre TYLENOL[®] avec codéine No. 4 avec d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut entraîner une somnolence grave, une diminution de l'état de conscience, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.**

Pourquoi utilise-t-on TYLENOL[®] avec codéine No. 4?

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est utilisé pour le soulagement à court terme de la douleur modérée à intense.

Il n'est pas recommandé de prendre TYLENOL[®] avec codéine No. 4 durant plus de 5 jours pour combattre la douleur, sauf sur l'avis de votre professionnel de la santé.

Comment TYLENOL[®] avec codéine No. 4 agit-il?

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 est un antidouleur appartenant à la classe de médicaments appelés opioïdes. Il atténue la douleur en agissant sur certains neurones de la moelle épinière et du cerveau.

Quels sont les ingrédients de TYLENOL[®] avec codéine No. 4?

Ingrédients médicinaux : acétaminophène et phosphate de codéine.

Ingrédients non médicinaux : cellulose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, glycolate d'amidon sodique et talc.

Sous quelles formes se présente TYLENOL[®] avec codéine No. 4?

Comprimés à 300 mg d'acétaminophène et 60 mg de phosphate de codéine.

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 ne doit pas être utilisé si vous :

- êtes allergique à l'acétaminophène, à la codéine ou à tout autre ingrédient de TYLENOL[®] avec codéine No. 4;
- pouvez soulager votre douleur en prenant occasionnellement d'autres médicaments contre la douleur, notamment ceux qui sont en vente libre;
- souffrez d'asthme grave, avez une grande difficulté à respirer ou avez d'autres problèmes respiratoires graves;
- avez un problème cardiaque;
- avez une occlusion intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou de l'intestin;
- ressentez des douleurs abdominales intenses;
- avez un traumatisme crânien;
- risquez de faire des convulsions;
- souffrez d'alcoolisme;
- prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex. sulfate de phénelzine, sulfate de tranylcypromine, moclobémide ou sélégiline);
- subirez bientôt une intervention chirurgicale planifiée;
- êtes en travail (période qui précède l'accouchement);
- allaitez;
- êtes âgé de moins de 18 ans et allez vous faire enlever (ou vous vous êtes récemment fait enlever) les amygdales ou les végétations adénoïdes car il vous arrive fréquemment d'arrêter de respirer pendant votre sommeil;
- avez un problème grave au foie ou aux reins;
- avez une respiration lente ou superficielle, des taux élevés de dioxyde de carbone dans le sang ou une condition appelée « cœur pulmonaire » dans laquelle une partie du cœur est anormalement grosse ou ne fonctionne pas correctement en raison d'une tension artérielle élevée dans les poumons;
- transformez la codéine en son métabolite actif de manière plus rapide et plus complète que les autres personnes (voir **Métaboliseurs ultrarapides de la codéine**);
- êtes âgé de moins de 12 ans.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre TYLENOL[®] avec codéine No. 4. Informez-le de toutes vos maladies ou problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des antécédents d'abus d'alcool, de médicaments d'ordonnance ou de substances illicites;
- avez des problèmes au foie ou aux reins;
- avez une tension artérielle basse;
- avez ou avez eu une dépression;
- souffrez de constipation chronique ou grave;
- avez des problèmes de glandes thyroïdes, surrénales ou de prostate;
- avez de la difficulté à uriner;
- avez, ou avez déjà eu des hallucinations ou d'autres problèmes mentaux graves;
- présentez des symptômes de réaction allergique telles que respiration sifflante, éruptions cutanées ou démangeaisons;
- avez la sensation d'être sous sédation ou somnolent, êtes confus ou avez une respiration lente et superficielle;
- avez une rougeur ou une enflure dans une zone douloureuse, si les symptômes ne s'améliorent pas ou empirent, ou si de nouveaux symptômes apparaissent comme une fièvre élevée, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une respiration sifflante ou un mal de tête persistant;
- avez une douleur qui dure depuis plus de 5 jours ou de la fièvre depuis plus de 3 jours;
- êtes âgé de moins de 18 ans et avez des problèmes respiratoires;
- avez de la difficulté à respirer, de l'asthme ou une maladie pulmonaire chronique;
- êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte;
- souffrez de migraines
- êtes âgé ou invalide/affaibli;
- prenez des tranquillisants, des sédatifs, des antihistaminiques sédatifs ou d'autres déprimeurs, des salicylates, d'autres médicaments contre la douleur ou la fièvre ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Autres mises en garde

Conduire ou faire fonctionner des machines : N'accomplissez pas de tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à TYLENOL[®] avec codéine No. 4. TYLENOL[®] avec codéine No. 4 peut causer les symptômes suivants :

- somnolence
- étourdissements
- sensation de tête légère

Ces symptômes se produisent habituellement après la prise de la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Métaboliseurs ultrarapides de la codéine

Certaines personnes transforment la codéine de manière plus rapide et plus complète que d'autres. Cette transformation rapide dans l'organisme a comme résultat des taux de médicament

plus élevés que prévus. Même aux doses recommandées, chez ces personnes qui sont des métaboliseurs ultrarapides, la codéine peut avoir un effet sur la respiration qui serait mortel ou mettrait la vie en danger. Ces personnes peuvent aussi présenter des symptômes de surdose, tels que somnolence extrême, confusion ou respiration superficielle.

Abus de médicaments et dépendance

La codéine peut entraîner une dépendance médicamenteuse et présente un possible risque d'abus. La tolérance ainsi que la dépendance physique et psychologique peuvent survenir avec le temps, avec l'utilisation répétée de TYLENOL[®] avec codéine No. 4. Ce médicament doit être prescrit et administré par votre professionnel de la santé avec la même prudence qui s'impose lors de l'administration par voie orale d'autres médicaments opioïdes. L'utilisation prolongée de ces produits n'est pas recommandée.

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

L'acétaminophène peut entraîner des réactions cutanées graves pouvant se propager sur la bouche, les lèvres, le visage, les mains, le tronc, les bras et les jambes. Cette affection peut mettre la vie en danger. Arrêtez de prendre TYLENOL[®] avec codéine No. 4 et contactez immédiatement votre professionnel de la santé si vous développez une éruption cutanée durant le traitement (voir le tableau **Effets secondaires graves et mesure à prendre**, ci-dessous).

Atteinte hépatique

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

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

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TYLENOL[®] avec codéine No. 4 :

- Alcool. Y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre qui contiennent de l'alcool. **Ne pas** boire d'alcool lorsque vous prenez TYLENOL[®] avec codéine No. 4. Cela peut entraîner les effets suivants :
 - somnolence
 - respiration anormalement lente ou faible
 - effets indésirables graves
 - surdose mortelle
- Autres analgésiques opioïdes (médicaments utilisés pour traiter la douleur)
- Anesthésiques généraux (médicaments utilisés au cours d'une intervention chirurgicale)
- Benzodiazépines (médicaments utilisés pour favoriser le sommeil ou réduire l'anxiété)
- Antidépresseurs (pour le traitement de la dépression et d'autres troubles de l'humeur). **Ne pas** prendre TYLENOL[®] avec codéine No. 4 en même temps que des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou si vous en avez pris au cours des 14 derniers jours.
- Médicaments utilisés pour traiter un trouble mental ou émotionnel grave (la

schizophrénie, par exemple)

- Médicaments pour traiter la migraine (p. ex. triptans)
- Antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies)
- Antiémétiques (médicaments utilisés pour prévenir les vomissements)
- Médicaments utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos
- Warfarine (par exemple COUMADIN[®]) et d'autres anticoagulants (utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins)
- Antirétroviraux (utilisés pour traiter les infections virales)
- Antifongiques (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- Antibiotiques (utilisés pour traiter les infections bactériennes)
- Certains médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques (par exemple les bêta-bloquants)

Comment prendre TYLENOL[®] avec codéine No. 4?

Utilisez la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible. Prenez le médicament uniquement lorsque vous en avez besoin et jamais plus souvent que toutes les 4 à 6 heures.

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

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

À avaler entier. Ne pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés. Cela peut être dangereux et aboutir à la mort ou vous nuire gravement.

Dose initiale habituelle chez l'adulte

Comprimés de TYLENOL[®] avec codéine No. 4 :

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

Votre dose est adaptée à vos besoins. Assurez-vous de suivre à la lettre la posologie prescrite par votre médecin. N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre dose sans l'avoir consulté.

Évaluez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin de TYLENOL[®] avec codéine No. 4. N'utilisez TYLENOL[®] avec codéine No. 4 que pour l'affection pour laquelle il a été prescrit.

Si votre douleur s'intensifie ou si vous manifestez un effet secondaire après avoir pris TYLENOL[®] avec codéine No. 4, consultez votre médecin immédiatement.

Arrêt du médicament

Si vous prenez TYLENOL[®] avec codéine No. 4 depuis plus de quelques jours, vous ne devez pas cesser brusquement de le prendre. Vous devez consulter votre médecin pour obtenir des directives sur la façon d'arrêter progressivement le médicament. Vous éviterez ainsi des

symptômes incommodants, tels que :

- courbatures
- diarrhée
- chair de poule
- perte d'appétit
- nausées
- nervosité ou agitation
- écoulement nasal
- éternuements
- tremblements ou frissons
- crampes abdominales
- battements cardiaques rapides (tachycardie)
- troubles du sommeil
- transpiration anormalement abondante
- fièvre inexplicée
- faiblesse
- bâillements

Renouvellement de l'ordonnance de TYLENOL[®] avec codéine No. 4

Il vous faut obtenir une nouvelle ordonnance écrite de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'une quantité additionnelle de TYLENOL[®] avec codéine No. 4. Par conséquent, il est important que vous preniez contact avec votre médecin avant d'être à court de médicaments.

Surdose

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

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de TYLENOL[®] avec codéine No. 4, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les signes de surdose sont entre autres les suivants :

- respiration anormalement lente ou faible
- étourdissements
- confusion
- somnolence extrême

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Il ne faut pas prendre deux doses à la fois. Si vous avez oublié plusieurs doses de suite, consultez votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TYLENOL[®] avec codéine

No. 4 ?

Lorsque vous prenez TYLENOL[®] avec codéine No. 4, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce document. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires sont notamment les suivants :

- Somnolence
- Insomnie
- Étourdissements
- Évanouissement
- Nausées, vomissements ou faible appétit
- Bouche sèche
- Maux de tête
- Problèmes de vision
- Faiblesse, mouvements musculaires non coordonnés
- Démangeaisons
- Transpiration
- Constipation
- Diminution de la libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour savoir comment prévenir la constipation lorsque vous commencez à prendre TYLENOL[®] avec codéine No. 4.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
RARE Surdose : hallucinations, confusion, incapacité à marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation ou étourdissements, muscles flasques, faible tonus musculaire, peau froide et moite.			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			✓

Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées.			✓
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit, transpiration.		✓	
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers : palpitations cardiaques.		✓	
Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère.	✓		
Syndrome sérotoninergique : agitation ou impatience psychomotrice, perte du contrôle musculaire ou contractions musculaires involontaires, tremblements, diarrhée.			✓
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens - Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité) : toute association d'éruptions cutanées avec démangeaison, rougeur, formation de cloques et desquamation (peau qui pèle) affectant : la peau et/ou les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les parties génitales, le tout accompagné de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires, de jaunissement de la peau ou des yeux, d'urine foncée.			✓
TRÈS RARE			

Atteinte du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit.		✓	
Rougeur ou enflure d'une zone douloureuse, symptômes qui ne s'améliorent pas ou nouveaux symptômes qui apparaissent, tels que fièvre, éruptions cutanées, démangeaison, respiration sifflante ou maux de tête persistants.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Nous vous invitons à signaler les effets secondaires graves ou inattendus à Santé Canada. L'information sert à déceler de nouveaux problèmes liés à l'innocuité des produits de santé. En tant que consommateur, vous contribuez ainsi à améliorer l'utilisation sans risque des produits de santé.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de MedEffet® (www.santecanada.gc.ca/medeffet);
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais),
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet® (www.santecanada.gc.ca/medeffet).

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Garder le flacon bien fermé. Conserver entre 15 et 30 °C. Garder à l'abri de la lumière.

Les comprimés TYLENOL® avec codéine No. 4 inutilisés ou périmés doivent être conservés en lieu sûr afin de prévenir le vol, la mauvaise utilisation ou une exposition accidentelle. Gardez TYLENOL® avec codéine No. 4 hors de la vue et de la portée des enfants et des

animaux de compagnie.

Élimination

TYLENOL[®] avec codéine No. 4 ne doit jamais être jeté à la poubelle, car les enfants et les animaux de compagnie pourraient le trouver. Les comprimés doivent être retournés à une pharmacie pour qu'ils soient éliminés convenablement.

Pour en savoir plus sur TYLENOL[®] avec codéine No. 4 :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Pour toute question ou préoccupation, contactez le fabricant, Janssen Inc., sur le site www.janssen.com/canada.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (www.santecanada.gc.ca); sur le site du fabricant (www.janssen.com/canada), ou encore, en composant le 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc. Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : novembre 2016

Marques de commerce utilisées sous licence.

Toutes les autres marques de commerce de tierces parties appartiennent à leurs propriétaires respectifs.