

## **RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES**

**N<sup>o</sup> TUSSIONEX<sup>®</sup> SUSPENSION et COMPRIMÉS**  
**(complexe résinique d'hydrocodone à libération prolongée**  
**et complexe résinique de phényltoxamine)**

**Antitussif / Antihistaminique**

sanofi-aventis Canada Inc.  
2905 Place Louis R.-Renaud  
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision:  
29 février 2012

N<sup>o</sup> de contrôle de la préparation : 151999

Version s-a 2.1 datée du 27 mai 2013

## **RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES**

**N<sup>o</sup>TUSSIONEX<sup>®</sup> SUSPENSION et COMPRIMÉS**  
**(complexe résinique d'hydrocodone à libération prolongée**  
**et complexe résinique de phényltoxamine)**

## **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Antitussif / Antihistaminique

### **ACTION**

L'hydrocodone est un narcotique antitussif semi-synthétique et un analgésique aux actions multiples semblables de façon qualitative à celles de la codéine. En tant qu'antitussif, l'hydrocodone est environ 3 fois plus puissante que la codéine, à poids égal. Le mécanisme d'action précis de l'hydrocodone et des autres opiacés n'est pas connu; toutefois, on croit que l'hydrocodone inhibe la toux en interférant avec la modulation centrale des signaux afférents, diminuant par le fait même la sensibilité du centre de la toux aux stimuli qui y arrivent<sup>1</sup>. À des doses excessives, l'hydrocodone, tout comme les autres dérivés opiacés, inhiberont la respiration. L'hydrocodone peut causer du myosis, de l'euphorie, de la dépendance physique et psychologique.

La phényltoxamine agit comme inhibiteur compétitif de l'histamine<sup>2</sup>. Comme avec tous les autres antihistaminiques, il est probable que ses caractéristiques sédatives et tranquillisantes puissent contribuer à ses actions antitussives<sup>3</sup>. De plus, on a démontré que la phényltoxamine, de la même manière que les autres antihistaminiques, peut augmenter les effets de l'hydrocodone<sup>4</sup>.

Les 2 constituants actifs ci-dessus forment un complexe avec une résine inerte échangeuse de cations. On a démontré que la résine elle-même ne transmet pas de toxicité additionnelle au produit final et le complexe résine-médicament produit une dose létale médiane plus élevée pour les substances médicamenteuses chez les souris et les rats que si elles étaient administrées sous la forme de médicament libre ou sous la forme de sel commun<sup>5</sup>. Le temps requis avant de causer la mort chez le rat suivant une certaine dose létale de médicament sous la forme de complexe résinique échangeur d'ions était plus long que si le médicament était administré sous la forme d'un sel soluble. La combinaison de ces 2 facteurs rend ces complexes résiniques moins toxiques et donc plus sécuritaires par voie orale que la forme de sel soluble du médicament.

Les avantages de l'action à libération prolongée provenant du complexe et de l'augmentation apparente des effets antitussifs narcotiques de la phényltoxoamine constituent la base de l'action de cette préparation.

### **INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES**

Tussionex est indiqué pour le traitement de la toux épuisante et non-productive; associée avec un rhume ou avec une condition allergique des voies respiratoires supérieures qui ne répond pas aux antitussifs non-narcotiques. Il est un antitussif efficace dont la durée d'action est d'environ 8 à 12 heures.

### **CONTRE-INDICATIONS**

L'hypersensibilité aux composés, l'hypertension marquée, les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), la dépression respiratoire préexistante, les lésions intracrâniennes accompagnées d'une pression intracrânienne augmentée.

### **MISES EN GARDE**

Il est important de traiter de façon appropriée la condition primaire et d'assurer que la modification de la toux n'augmente pas les risques de complications physiques ou psychologiques.

Enfants : chez les jeunes enfants, le centre respiratoire est particulièrement sensible à l'action inhibitrice des médicaments contre la toux à base de narcotique.

Grossesse et allaitement : Étant donné que l'hydrocodone traverse la barrière placentaire, son utilisation lors de la grossesse n'est pas recommandée. Les bébés allaités au sein de mère utilisant des opiacés peuvent devenir physiquement dépendants.

L'hydrocodone peut inhiber le péristaltisme et les patients souffrant de constipation chronique devraient prendre Tussionex seulement après avoir bien pesé l'avantage thérapeutique possible en regard des risques encourus.

Amoindrissement des facultés : Les patients doivent être mis en garde contre les risques que comportent la conduite d'une voiture ou le travail avec une machine dangereuse, jusqu'à ce que la réaction du patient vis-à-vis le médicament ait été déterminée.

Comme les effets antidépresseurs des antihistaminiques s'ajoutent aux autres médicaments

affectant le SNC, les patients doivent être prévenus de s'abstenir, pendant l'antihistaminothérapie de consommer des boissons alcooliques ou de prendre des hypnotiques, des sédatifs, des antidépresseurs tricycliques, des benzodiazépines ou d'autres agonistes opiacés.

Tussionex contient de l'hydrocodone : ceci peut mener à l'accoutumance.

Tussionex en suspension ne doit pas être diluée avec des liquides ou mélangée avec d'autres médicaments puisque ceci modifie la liaison avec la résine et change le taux d'absorption, augmentant possiblement la toxicité.

### **PRÉCAUTIONS**

Avant de prescrire un médicament pour contrôler ou modifier la toux, il est important d'identifier l'étiologie de la toux.

Pédiatrie : Chez les jeunes enfants, il faut bien peser les avantages éventuels par rapport aux risques, en particulier chez les enfants présentant des troubles respiratoires p. ex. Le croup.

Utiliser avec précaution chez les patients atteints d'hypertension, de diabète sucré, de thyéotoxiose, de glaucome, de cardiopathie et de maladie vasculaire périphérique et chez les patients recevant du méthylidopa ou des bêta-bloquants.

L'utilisation du bitartrate d'hydrocodone pendant une période prolongée peut, chez les individus sensibles, mener à l'accoutumance et, dans certains cas, à une vraie toxicomanie.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Ils sont négligeables, mais peuvent comprendre la constipation légère, la nausée, le prurit facial et la somnolence qui disparaît quand la posologie est ajustée ou que le traitement est interrompu. Les médicaments contre la toux et le rhume peuvent également occasionner des convulsions, des hallucinations, des réactions allergiques, des troubles respiratoires et une accélération de la fréquence cardiaque.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Symptômes : Ils sont semblables à ceux que présente un surdosage à la codéine. Il y a habituellement une narcose, parfois associée à des convulsions. La tachycardie, la bradycardie, la constriction des pupilles, la nausée et les vomissements et une dépression respiratoire peuvent se produire. La composition de la résine empêche l'absorption immédiate de grandes quantités d'hydrocodone; toutefois, la durée d'absorption peut être prolongée.

### Traitement

Si la respiration est sévèrement inhibée, administrer l'antagoniste narcotique, naloxone. Adultes : 0,4 mg à 2,0 mg par voie i.v., i.m. ou s.-c. et répéter aux 2 à 3 minutes, si nécessaire. Enfants : 0,01 mg/kg par voie i.v., i.m. ou s.-c. La posologie peut également être répétée aux 2 à 3 minutes, si nécessaire. Puisque la durée d'action de l'hydrocodone avec cette formulation peut dépasser celle du naloxone, le patient devrait être surveillé et des doses répétées de naloxone devraient être administrées au besoin. Si après 2 à 3 doses il n'y a pas d'amélioration significative, la condition du patient peut être causée par un autre facteur que le surdosage d'un narcotique.

Si le naloxone ne donne pas de bons résultats, instituer des mesures d'intubation visant à aider la respiration ou effectuer un lavage gastrique chez le patient inconscient.

Des convulsions, parfois observées chez les enfants, peuvent être maîtrisées par l'administration i.v. de benzodiazépines (p. ex., diazépam).

En cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### **POSOLOGIE**

Ne pas mélanger Tussionex avec des liquides ou avec d'autres médicaments. Bien agiter avant d'utiliser.

Adultes : 5 mL (1 cuillère à thé) de suspension ou 1 comprimé à toutes les 8 à 12 heures. La dose maximale quotidienne est de 10 mL de suspension ou 2 comprimés. Peut être ajustée selon les besoins individuels de chacun.

Enfants (suspension) : six (6) ans et plus : 5 mL (1 cuillère à thé) toutes les 12 heures (la dose maximale quotidienne est de 10 mL ou 2 cuillères à thé). Tussionex n'est pas recommandé chez les enfants pesant moins de 9 kg.

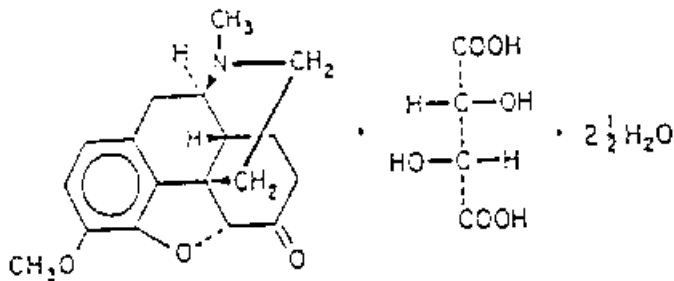
## INFORMATION PHARMACEUTIQUE

### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

1. Nom propre : bitartrate d'hydrocodone

Nom chimique : 4, 5 $\alpha$  Époxy- 3 méthoxy- 17- méthylmorphinan -6- un tartrate.

Formule structurelle :



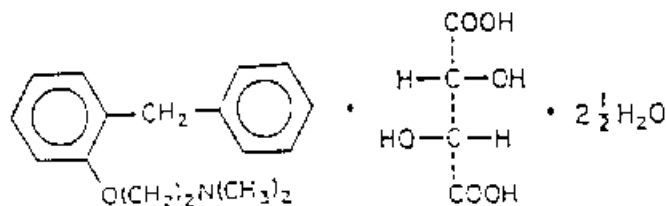
Poids moléculaire : 494,5

Description : Une poudre cristalline blanche, hydrosoluble, le point de fusion est de 186 à 190EC.

2. Nom propre : citrate de phényltoloxamine

Nom chimique : N,N - Diméthyl -2 (  $\alpha$  - phényl - 0 - tolyloxy) éthylamine.

Formule structurelle :



Poids moléculaire : 255,4

Description : Une poudre cristalline blanche, hydrosoluble, le pH d'une solution d'eau à 1% est de 3,2 à 4,2, le point de fusion est de 138 à 140EC.

## **INGRÉDIENTS NON-MÉDICINAUX**

Liquide : solution de sorbitol à 70 %, alcool à 95 %, propylène glycol, glycérine, gomme de xanthane, eau, saveur d'ananas, saveur de pêche, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, jaune de quinoléine, jaune soleil F.C.F., résine (*washed hydrogen cycle resin*).

Comprimés : amidon, sucre, monohydrate de lactose, eau, phosphate de calcium dibasique, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, résine (*washed hydrogen cycle resin*).

## **STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE**

Liquide et comprimé : conserver entre 15 et 30 °C.

## **FORMES POSOLOGIQUES**

### Disponibilité

Chaque comprimé sécable de couleur brune pâle ou 5 mL de suspension thixotrope de couleur dorée et sans saveur contient : un complexe résinique d'hydrocodone sous forme bitartrate équivalent à 5 mg d'hydrocodone et un complexe résinique de phényltoloxamine sous forme citrate équivalent à 10 mg de phényltoloxamine. La suspension est disponible dans des bouteilles de 500 mL. Les comprimés sont disponibles dans des bouteilles de 100.

## **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Au cours d'une étude avec 44 patients atteints de tuberculose pulmonaire, on a démontré que l'hydrocodone était très efficace en tant qu'inhibiteur de la toux pour diminuer l'intensité et la fréquence de la toux. Toutefois, quand les sécrétions trachéobronchiques atteignent un niveau irritable, les patients n'éprouvaient pas de difficulté à éliminer leurs expectorations<sup>6</sup>.

Cass et Frederick ont étudié l'efficacité à long terme de Tussionex (3 à 29 mois) pour maîtriser la toux chronique causée par l'asthme, la bronchite, la tuberculose et l'emphysème<sup>7</sup>. La toux a été inhibée sans augmentation des expectorations. Tussionex a conservé son efficacité tout au long de l'étude. La médication antitussive avait été limitée à deux fois par jour. Le médicament n'a dû être interrompu qu'une fois à cause de somnolence. On n'a rapporté aucun cas de toxicomanie.

On a prouvé que Tussionex procurait un effet antitussif excellent pouvant durer de 8 à 12 heures<sup>3,4,8</sup>.

Townsend a conduit une étude clinique avec 356 patients présentant une toux associée à la rougeole, l'infection des voies respiratoires supérieures et la bronchite et avec une toux soi-disant d'origine allergique et une toux nocturne avec vomissements. Un groupe de patients a reçu une solution aqueuse d'hydrocodone 5 mg/mL et de phényltoloxamine 10 mg/5 mL. Le deuxième groupe a reçu un complexe résiné des mêmes médicaments à des concentrations posologiques équivalentes. Quatre-vingt-quatre pour cent des patients recevant la formulation résinée ont bénéficié d'une inhibition de la toux pendant 10 heures ou plus. Chez ceux recevant la solution aqueuse, la suppression de la toux était de 4 heures au maximum et n'a été obtenue que chez 36 % de ces patients<sup>3</sup>.

On a démontré que les antihistaminiques peuvent augmenter les effets antitussifs de l'hydrocodone. Au cours d'une étude de laboratoire utilisant des chiens de race commune, Chan et Hays ont comparé l'efficacité relative de l'inhibition de la toux de (a) la codéine (2,2 mg/kg), (b) l'hydrocodone (3,7 mg/kg), (c) l'hydrocodone 0,37 mg/kg de complexe résinique et (d) l'hydrocodone (0,37 mg/kg) et la phényltoloxamine (2,2 mg/kg), les deux sous forme de complexe résinique<sup>4</sup>.

Les effets antitussifs des solutions de codéine et d'hydrocodone disparaissent après 5 et 6 heures, respectivement. Après 10 heures d'analyse, la formulation résinée d'hydrocodone avait aussi perdu son effet, mais le complexe résinique d'hydrocodone et de phényltoloxamine procurait encore un effet inhibiteur de la toux après 13 heures.

Au cours d'une étude clinique subséquente, ces investigateurs ont noté que même si Tussionex inhibait efficacement la toux sèche et non-productive pendant 8 à 12 heures, la toux productive moins fréquente persistait et continuait de jouer son rôle physiologique<sup>4</sup>.

Au cours d'une autre étude à double insu, Cass a comparé l'efficacité clinique relative de quatre préparations antitussives.



Chaque dose des quatre préparations contenait les composés suivants :

	mg/dose
1. Hydrocodone (résines échangeuses d'ions) Phényltoxamine Chlorphéniramine Éphédrine Carbonate de gaïacol	1,66 5 3 25 20
2. Hydrocodone Méthylbromure d'homatropine Maléate de pyriline Chlorure d'ammonium Chlorhydrate de phényléphrine Citrate de sodium	5 1,5 12,5 60 10 85
3. Hydrocodone (résines échangeuses d'ions) Phényltoxamine (résines échangeuses d'ions)	5 10
4. Codéine (résines échangeuses d'ions) Phényltoxamine (résine à libération prolongée) Chlorphéniramine (résine à libération prolongée) Éphédrine (résine à libération prolongée) Carbonate de gaïacol	10 5 3 25 20

Le complexe résinique hydrocodone/phényltoxamine a obtenu de façon consistante des résultats supérieurs, à comparer aux autres préparations, qui ont été mesurés en pourcentage d'inhibition maximale de la toux<sup>9</sup>.

Cass et Frederick (1958), au cours d'une étude à double aveugle et une autre à simple aveugle impliquant 127 patients souffrant de toux chronique ont vérifié la durée du soulagement de la toux avec Tussionex. Le contrôle de la toux était encore une fois de 2 à 3 fois plus long qu'avec les mêmes composés mais sous la forme de sel aqueux<sup>8</sup>.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. Goodman and Gilman's Pharmacological basis of therapeutics. Toronto : Collier Macmillan Canada 1985 :491-531.
2. Hoekstra JB, Tisch DE, Rakieten N, Dickison HL. Pharmacological properties of a new antihistaminic agent, phenyltoloxamine (Bristamin). Journal of the American Pharmaceutical Association 1953; 42 :587-593.
3. Townsend EH. Prolonged cough suppression. New England Journal of Medicine 1958; 258 :63-67.
4. Chan YT, Hays EE. A resin complex for prolonged antitussive effects. The American Journal of the Medical Sciences 1957; 234 :207-212.
5. Becker BA, Swift JG. Effective reduction of the acute toxicity of certain pharmacological agents by use of synthetic ion exchange resins. Toxicology and Applied Pharmacology 1959; 1 :42-54.
6. Hyman S, Rosenblum SH. Clinical evaluation of a new antitussive agent. Illinois Medical Journal 1953; 104 :257-259.
7. Cass LJ, Frederik WS. The prolonged use of a sustained release antitussive. Report dated 11/25/59 on file with University Health Services, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA.
8. Cass LJ, Frederik WS. The clinical evaluation of sustained released antitussives. Annals of Internal Medicine 1958; 49 :151-160.
9. Cass LJ. The clinical evaluation of a new sustained-release antitussive of low narcotic content. Current Therapeutic Research 1961; 3 :355-359.