

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^NOxy•IR^{MD}
Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone
5, 10 et 20 mg

Purdue Pharma Std.

Analgésique Opiacé

Purdue Pharma
575 Granite Court
Pickering, Ontario
L1W 3W8

N° de contrôle : 148340

DATE DE RÉVISION :
8 novembre 2011

^{MD}Purdue Pharma, propriétaire de la marque déposée Oxy•IR

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

^NOxy•IR^{MD}

Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone

5, 10 et 20 mg

Purdue Pharma Std.

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Analgésique opiacé

ACTIONS

L'oxycodone est un analgésique opiacé semi-synthétique qui exerce un effet agoniste au niveau de certains récepteurs opiacés saturables spécifiques dans le SNC et dans d'autres tissus. Chez l'homme, l'oxycodone produit divers effets, notamment l'analgésie, la constipation liée à une baisse de motilité gastro-intestinale, la suppression du réflexe de la toux, la dépression respiratoire liée à une baisse de l'aptitude du centre respiratoire à répondre au CO₂, les nausées et les vomissements par stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, les sautes d'humeur, y compris l'euphorie et la dysphorie, la sédation, l'obscurcissement des capacités mentales et des altérations des systèmes endocrinien et nerveux autonome.

Pharmacodynamique

L'oxycodone conserve au moins la moitié de son activité analgésique quand elle est administrée par voie orale et, administrée en traitement aigu, est environ deux fois plus puissante que la morphine administrée par voie orale.

Il n'y a pas de limite intrinsèque à l'effet analgésique de l'oxycodone. Comme avec la morphine, des doses adéquates soulageront les douleurs même les plus intenses. Au point de vue clinique toutefois, des limites posologiques sont imposées par les réactions indésirables, essentiellement la dépression respiratoire, les nausées et les vomissements, qui peuvent être associées aux doses élevées.

Des études menées sur **Oxy•IR^{MD}** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone) et sur les comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée (**OxyContin^{MD}**) chez des volontaires en santé et chez des patients établissent l'existence d'un rapport constant entre la posologie de l'oxycodone et les concentrations d'oxycodone dans le plasma, ainsi qu'entre la concentration et les effets pharmacodynamiques. Dans les cas de douleur cancéreuse **Oxy•IR** administré quatre fois par jour a été aussi efficace que les comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée q12h. Dans les cas de lombalgie, **Oxy•IR** administré quatre fois par jour a été aussi efficace que les comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée q12h. L'ajustement de la posologie requise pour obtenir l'effet analgésique recherché a été aussi facile avec **Oxy•IR** qu'avec les comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée.

OxyContin^{MD} est un produit de Purdue Pharma.

Système nerveux central

L'oxycodone entraîne une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une baisse de l'aptitude des

centres du tronc cérébral à répondre aux augmentations de tension du CO₂ et à la stimulation électrique.

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

L'oxycodone entraîne le myosis, même dans le noir complet. Les micropupilles sont un signe de surdose d'opiacés, mais elles ne sont pas pathognomoniques (par exemple, des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires). Plutôt qu'un myosis, on peut observer une mydriase marquée accompagnée d'une hypoxie à l'apparition d'une surdose à l'oxycodone.

Voies gastro-intestinales et autres muscles lisses

L'oxycodone cause une diminution de la motilité associée à une augmentation du tonus des muscles lisses dans l'antrum de l'estomac et dans le duodénum. La digestion des aliments dans l'intestin grêle est retardée et les contractions propulsives diminuent. Les ondes péristaltiques propulsives du colon diminuent, alors que le tonus peut augmenter jusqu'au spasme, entraînant la constipation. Les autres effets liés aux opiacés peuvent comprendre une réduction des sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, un spasme du sphincter d'Oddi et des élévations passagères de la concentration sérique d'amylase.

Système cardiovasculaire

L'oxycodone peut entraîner la libération d'histamine associée ou non d'une vasodilatation périphérique. Les manifestations de la libération d'histamine ou de la vasodilatation périphérique peuvent comprendre le prurit, les bouffées vasomotrices, la rougeur de l'œil, la transpiration ou l'hypotension orthostatique.

Système endocrinien

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

Système immunitaire

Les études in vitro et les études expérimentales sur les animaux indiquent que les opiacés ont divers effets sur les fonctions immunitaires, selon le contexte dans lequel ils sont utilisés. La signification clinique de ces constatations est inconnue.

Rapport entre la concentration et l'efficacité

Des études menées chez des volontaires en bonne santé et chez des patients établissent l'existence d'un rapport constant entre la posologie de l'oxycodone et les concentrations plasmatiques d'oxycodone, ainsi qu'entre la concentration et certains effets attendus des opiacés,

comme la contraction pupillaire, l'« effet du médicament » subjectif global, l'analgésie et les sensations de « décontraction ».

La concentration minimale requise pour que l'analgésie soit efficace varie considérablement d'un patient à l'autre, en particulier chez les patients qui ont déjà été traités par des opiacés agonistes puissants. Par conséquent, les patients doivent être traités en titrant individuellement la dose selon l'effet désiré. La concentration minimale d'oxycodone requise pour que l'analgésie soit efficace chez un patient peut augmenter avec le temps en raison d'une intensification de la douleur, du développement d'un nouveau syndrome de douleur ou d'une tolérance à l'égard des analgésiques.

Rapport entre la concentration et les effets indésirables

Il existe un rapport significatif entre l'augmentation des concentrations plasmatiques d'oxycodone et l'augmentation de la fréquence des réactions indésirables aux opiacés liées à la dose, comme les nausées, les vomissements, les effets sur le SNC et la dépression respiratoire. Chez les patients qui tolèrent les opiacés, la situation peut être modifiée par le développement d'une tolérance à l'égard des effets secondaires liés aux opiacés.

La dose d'Oxy•IR doit être personnalisée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), car la dose analgésique efficace adaptée à un patient sera trop élevée pour être tolérée par un autre patient.

Pharmacocinétique

Absorption

Environ 60 à 87 % d'une dose orale d'oxycodone atteint le compartiment central, comparativement à une dose parentérale. La biodisponibilité orale élevée est attribuable à un faible métabolisme précédant l'entrée du médicament dans la circulation générale ou un faible métabolisme de premier passage hépatique.

Distribution

À la suite d'une administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) de l'oxycodone était de 2,6 L/kg. Le pourcentage de l'oxycodone se liant aux protéines plasmatiques à 37° C et à un pH de 7,4 atteignait environ 45 %. Une fois absorbée, l'oxycodone est distribuée aux muscles squelettiques, au foie, au tube digestif, aux poumons, à la rate et au cerveau. On a trouvé de l'oxycodone dans le lait maternel.

Métabolisme

L'oxycodone est métabolisée dans une grande proportion par de multiples voies métaboliques; elle produit de la noroxycodone, de l'oxymorphone et de la noroxymorphone, qui sont ensuite transformées en glucuronides. La noroxycodone et la noroxymorphone sont les métabolites principaux en circulation. La formation de noroxycodone par N-déméthylation sous médiation du CYP3A, avec une formation mineure d'oxymorphone par O-déméthylation sous médiation du CYP2D6, sont les principales voies métaboliques de l'oxycodone. C'est pourquoi le taux de formation de ces métabolites et d'autres métabolites associés peut, en théorie, être affecté par d'autres médicaments (voir **Interactions médicament-médicament**).

La noroxycodone présente une puissance antinociceptive très faible par rapport à l'oxycodone; cependant, elle subit une autre oxydation pour produire la noroxymorphone, qui est active au niveau des récepteurs opiacés. Bien que la noroxymorphone soit un métabolite actif et soit présente dans la circulation à des concentrations relativement élevées, elle ne semble pas traverser la barrière hémato-encéphalique dans une large mesure.

On a établi que l'oxymorphone est active et possède une activité analgésique, mais sa contribution à l'analgésie à la suite de l'administration d'oxycodone est jugée insignifiante sur le plan clinique. D'autres métabolites (α - et β -oxycodol, noroxycodol et oxymorphol) peuvent être présents à de très faibles concentrations et démontrer une pénétration limitée dans le cerveau par rapport à l'oxycodone. Les enzymes responsables de la céto-réduction et de la glycuconjugaison dans les voies métaboliques de l'oxycodone n'ont pas été établies.

Élimination

L'oxycodone et ses métabolites sont principalement éliminés par les reins. On a mesuré les quantités suivantes dans l'urine : 8,9 % d'oxycodone libre et conjuguée, 23 % de noroxycodone libre, moins de 1 % d'oxymorphone libre, 10 % d'oxymorphone conjuguée, 14 % de noroxymorphone libre et conjuguée, jusqu'à 18 % de métabolites réduits libres et conjugués. La clairance plasmatique totale était d'environ 1,4 L/min chez les adultes.

INDICATIONS

Oxy•IR^{MD} (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone) est indiqué pour le soulagement de la douleur modérée ou intense.

CONTRE-INDICATIONS

Oxy•IR^{MD} (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone) est contre-indiqué :

- Chez les patients hypersensibles au principe actif (oxycodone), aux autres analgésiques opiacés ou à tout autre ingrédient de la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES** – **Composition** de la monographie de produit.
- Chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (par exemple, une occlusion intestinale, un rétrécissement), de toute maladie ou de tout trouble qui affecte le transit intestinal (par exemple, un iléus de n'importe quel type).
- Chez les patients atteints d'abdomen aigu soupçonné (par exemple, une appendicite aiguë ou une pancréatite).
- Chez les patients souffrant de douleurs légères qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques.
- Chez les patients souffrant d'asthme aigu, de troubles obstructifs des voies aériennes et d'état de mal asthmatique.
- Chez les patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, d'une hausse des taux de dioxyde de carbone dans le sang, et de cœur pulmonaire.
- Chez les patients atteints d'alcoolisme aigu, de delirium tremens et de troubles convulsifs.
- Chez les patients atteints d'une grave dépression du SNC, d'une augmentation de la pression céphalorachidienne ou intracrânienne et d'un traumatisme crânien.
- Chez les patients qui prennent des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (ou dans les 14 jours d'un tel traitement).

- Chez les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes, ou au cours du travail et de l'accouchement.

MISES EN GARDE

On doit aviser les patients de ne pas donner Oxy•IR^{MD} (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone) à d'autres qu'à la personne à qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner des conséquences médicales graves, y compris le décès.

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

Abus des formulations d'opiacés : **Oxy•IR** est conçu pour utilisation orale seulement. L'abus peut entraîner une surdose et le décès. Ce risque s'accroît lorsque **Oxy•IR** est pris avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC. Avec l'abus parentéral, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques.

Dépendance/Tolérance : Comme avec les autres opiacés, la tolérance et la dépendance physique peuvent se développer à la suite de l'administration répétée d'oxycodone; son emploi s'accompagne également d'un risque de dépendance psychologique. Les comprimés **Oxy•IR** doivent donc être prescrits et utilisés avec la prudence requise pour les médicaments présentant un potentiel d'abus.

L'abus et la toxicomanie sont distincts de la dépendance physique et de la tolérance. En outre, l'abus d'opiacés peut survenir en l'absence d'une vraie toxicomanie; il est caractérisé par une utilisation abusive à des fins non médicales, souvent en association avec d'autres substances psychoactives.

Une tolérance ainsi qu'une dépendance physique peuvent apparaître à la suite de l'administration répétée d'opiacés; elles ne constituent pas en elles-mêmes un signe de trouble de la toxicomanie ou d'abus.

Les préoccupations relatives à l'abus, à la toxicomanie et au détournement du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur. Les patients devraient faire l'objet d'une évaluation des risques cliniques d'abus ou de toxicomanie avant de se faire prescrire des opiacés. On doit surveiller régulièrement les signes de mésusage ou d'abus chez tous les patients recevant des opiacés. La toxicomanie ne représente habituellement pas un problème pour les patients chez qui l'indication d'analgésiques opiacés est appropriée. Cependant, il n'existe aucune donnée disponible pouvant établir l'incidence réelle de la toxicomanie chez les patients souffrant de douleur chronique.

Les opiacés comme l'oxycodone doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui présentent des antécédents d'abus d'alcool et de médicaments.

Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste des opiacés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, Syndrome de sevrage [abstinence]).

Par conséquent, les patients recevant un traitement prolongé doivent donc être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur.

Utilisation dans la toxicomanie et l'alcoolisme : **Oxy•IR** est un opiacé sans utilisation approuvée dans la prise en charge des troubles de toxicomanie. Son utilisation appropriée chez les personnes souffrant de dépendance aux drogues ou à l'alcool, soit active ou en rémission, est pour la prise en charge de la douleur exigeant une analgésie opiacée.

Dépression du SNC : On doit administrer l'oxycodone avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante d'autres analgésiques opiacés, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, d'hypnosédatifs, d'antidépresseurs tricycliques d'antipsychotiques, d'antihistamines, de benzodiazépines, des émétiques à action centrale, et autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool. La dépression respiratoire, l'hypotension et la sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter. Lorsqu'un tel traitement par association est envisagé, une diminution significative de la dose d'un des médicaments, ou encore des deux, doit être considérée, et les patients doivent être suivis attentivement (voir **PRÉCAUTIONS**, Interactions médicamenteuses).

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

Renseignements sur les conseils à donner aux patients :

Une fiche de renseignements doit être fournie au patient au moment de la dispensation des comprimés d'**Oxy•IR**.

1. On doit informer les patients que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris les enfants) peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles.
2. On doit aviser les patients qu'**Oxy•IR** contient de l'oxycodone, un médicament analgésique opiacé.
3. On doit aviser les patients qu'**Oxy•IR** ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas ajuster la dose d'**Oxy•IR** sans avoir consulté un médecin.
4. On doit conseiller aux patients de signaler les épisodes de douleurs et les effets indésirables survenus au cours du traitement. Il est essentiel de personnaliser la posologie afin d'utiliser le médicament de façon optimale.
5. Les patients ne doivent pas combiner **Oxy•IR** avec l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants) car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner de graves lésions ou la mort.

6. On doit conseiller aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou prendront d'autres médicaments en association avec **Oxy•IR**.
7. On doit avertir les patients que, s'ils sont traités par **Oxy•IR** et si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose d'**Oxy•IR** plutôt que de la supprimer soudainement, en raison des risques d'apparition des symptômes de sevrage (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, Syndrome de sevrage [abstinence]).
8. On doit avertir les patients des effets indésirables les plus courants qui peuvent survenir avec la prise d'**Oxy•IR** à savoir l'asthénie, la constipation, les étourdissements, la sécheresse de la bouche, les maux de tête, les nausées, le prurit, la somnolence, la transpiration et les vomissements.
9. On doit aviser les patients qu'**Oxy•IR** peut causer de la somnolence, des étourdissements ou le vertige ainsi qu'une déficience des capacités mentales et physiques nécessaires pour l'exécution de tâches potentiellement dangereuses (par exemple, la conduite d'un véhicule et l'utilisation d'une machine). On doit conseiller aux patients qui commencent à prendre **Oxy•IR** ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire de véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine, à moins de tolérer les effets d'**Oxy•IR**.
10. On doit aviser les patients qu'**Oxy•IR** est une drogue pouvant être utilisée par les toxicomanes. Il faut protéger le médicament contre le vol ou l'utilisation abusive.
11. On doit aviser les patients qu'**Oxy•IR** ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.

12. On doit conseiller aux femmes en âge de procréer qui tombent enceintes ou prévoient de tomber enceintes de consulter un médecin avant de commencer ou de continuer à prendre **Oxy•IR**. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre **Oxy•IR**.

PRÉCAUTIONS

Dépression respiratoire : On doit utiliser l'oxycodone avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie. Ces patients sont souvent moins sensibles à l'action stimulante du dioxyde de carbone (CO₂) sur le centre respiratoire, et les effets dépresseurs de l'oxycodone sur la respiration peuvent réduire la fonction respiratoire jusqu'à l'apnée.

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

Hypotension : L'administration d'oxycodone peut entraîner une grave hypotension chez les patients dont la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une

baisse de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments comme les phénothiazines ou certains anesthésiques.

Pathologies abdominales aiguës : L'oxycodone et autres opiacés morphinomimétiques se sont montrés capables de diminuer la motilité intestinale. L'oxycodone peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique des patients souffrant de pathologies abdominales aiguës.

Groupes vulnérables : On doit administrer l'oxycodone avec prudence aux patients présentant des antécédents d'abus de drogue ou d'alcool, et à doses réduites aux patients affaiblis, aux patients dont la fonction hépatique ou rénale est très réduite et à ceux atteints de la maladie d'Addison, de myxœdème, d'hypothyroïdie, de psychose toxique, de pancréatite, d'hypertrophie prostatique ou de rétrécissement urétral.

Considérations péri-opératoires : **Oxy•IR** doit être utilisé avec précaution dans les 24 premières heures avant l'intervention et dans les 12 à 24 premières heures après l'intervention.

Les médecins doivent personnaliser le traitement analgésique, en passant de la voie parentérale à la voie orale, s'il y a lieu. Par la suite, si le traitement par **Oxy•IR** doit être poursuivi après le rétablissement du patient, il faut lui administrer une nouvelle posologie qui répond à ses nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur. Le risque de sevrage chez les patients qui tolèrent les opiacés doit être traité conformément aux indications cliniques.

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

L'oxycodone et autres opiacés morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. L'iléus est une complication post-opératoire courante, spécialement après une chirurgie intra-abdominale sous analgésie opiacée. On doit prendre la précaution de surveiller la baisse de motilité intestinale chez les opérés recevant des opiacés. On doit instaurer un traitement de soutien standard.

Femmes enceintes : Les études portant sur la reproduction chez les animaux n'ont pas indiqué d'effet nocif pour le fœtus qui serait dû à l'oxycodone. Chez l'être humain, on n'a pas établi de manière concluante si l'oxycodone peut nuire au fœtus lorsqu'on l'administre durant la grossesse ou s'il peut avoir des effets sur la capacité de reproduction; ainsi, **Oxy•IR** est contre-indiqué chez les patientes enceintes.

Utilisation pendant le travail ou l'accouchement et chez la femme allaitante : Compte tenu du potentiel des opiacés de traverser la barrière placentaire et d'être excrétés dans le lait maternel, l'utilisation d'**Oxy•IR** est contre-indiquée pendant le travail ou l'accouchement et chez les femmes allaitantes. L'administration d'opiacés pendant le travail pourrait entraîner une dépendance physique ou une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Conduite automobile et opération de machines dangereuses : L'oxycodone peut altérer les capacités mentales et/ou physiques requises pour exécuter certaines tâches pouvant être dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'opération de machines. Les patients doivent donc en être avertis. On doit également avertir les patients des effets combinés de l'oxycodone et d'autres dépresseurs du SNC utilisés de façon concomitante, comme les autres opiacés, les phénothiazines, les hypnotiques et l'alcool.

Interactions médicamenteuses : Les dépresseurs du SNC, comme les autres opiacés, les anesthésiques, les sédatifs, les hypnotiques, les antidépresseurs, les aides au sommeil, les phénothiazines neuroleptiques, l'hydrate de chloral et le glutéthimide peuvent renforcer les effets dépresseurs de l'oxycodone. L'oxycodone devrait être utilisée avec prudence et commencée à une posologie réduite (1/3 à 1/2 de la posologie habituelle) chez les patients qui prennent d'autres dépresseurs du SNC. Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (y compris le chlorhydrate de procarbazine), les antihistaminiques à base de pyrazolidone, les bêta-bloquants et l'alcool peuvent aussi augmenter les effets dépresseurs de l'oxycodone.

L'oxycodone est métabolisée en partie par les voies du cytochrome CYP2D6 et du cytochrome CYP3A4. L'activité de ces voies métaboliques peut être inhibée ou induite par divers médicaments coadministrés, ce qui peut altérer les concentrations plasmatiques d'oxycodone. Il faudra peut-être ajuster les doses d'oxycodone en conséquence.

Inhibiteurs du CYP3A4 :

Comme l'isoenzyme CYP3A4 joue un rôle très important dans le métabolisme d'**Oxy•IR**, les médicaments qui inhibent l'activité du CYP3A4, comme les antibiotiques macrolides (par exemple, l'érythromycine), les antifongiques à l'azole (par exemple, le kétoconazole) et les inhibiteurs de la protéase (par exemple, le ritonavir), peuvent entraîner une diminution de la clairance de l'oxycodone, ce qui provoquerait une augmentation des concentrations plasmatiques d'oxycodone. Une étude publiée a montré que l'administration concomitante d'un antifongique, le voriconazole, a augmenté l'ASC de l'oxycodone de 3,6 fois et sa C_{max} de 1,7 fois. Bien qu'aucune étude clinique n'ait été menée avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, les résultats cliniques attendus correspondraient à une augmentation ou à une prolongation des effets opiacés. Si l'administration concomitante d'un tel inhibiteur et d'**Oxy•IR** est nécessaire, il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on instaure un traitement par des inhibiteurs du CYP450 chez des patients qui prennent ou viennent de cesser de prendre des inhibiteurs du CYP450. On doit évaluer ces patients à intervalles fréquents et envisager des ajustements posologiques jusqu'à obtention d'effets médicamenteux stables.

Inducteurs du CYP3A4 :

Les inducteurs du CYP450, comme la rifampicine, la carbamazépine et la phénytoïne, peuvent induire le métabolisme de l'oxycodone et donc causer une augmentation de la clairance du médicament, ce qui entraînerait une diminution des concentrations plasmatiques d'oxycodone, un manque d'efficacité ou le développement d'un syndrome de sevrage chez les patients qui sont devenus physiquement dépendants de l'oxycodone. Une étude publiée a montré que l'administration concomitante de rifampicine, un inducteur des enzymes métabolisant le

médicament, a diminué l'ASC de l'oxycodone (par voie orale) de 86 % et sa C_{\max} de 63 %. Si l'administration concomitante d'un tel inducteur et d'Oxy•IR est nécessaire, il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on instaure un traitement chez des patients qui prennent ou qui viennent de prendre des inhibiteurs du CYP3A4. On doit évaluer ces patients à intervalles fréquents et envisager des ajustements posologiques jusqu'à obtention d'effets médicamenteux stables.

Inhibiteurs du CYP2D6 :

L'oxycodone est partiellement métabolisée en oxymorphone par le cytochrome CYP2D6. Bien que cette voie puisse être bloquée par divers médicaments (par exemple, certains médicaments pour l'appareil cardiovasculaire, notamment l'amiodarone et la quinidine, ainsi que les antidépresseurs polycycliques), un tel blocage ne s'est pas révélé d'importance clinique significative pendant le traitement par l'oxycodone.

Administration concomitante avec des analgésiques agonistes/antagonistes opiacés mixtes

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

Inhibiteurs de la MAO

Les inhibiteurs de la MAO intensifient les effets des médicaments opiacés, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. **Oxy•IR** est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les quatorze jours précédents (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Interactions médicament-aliment

L'administration d'**Oxy•IR** avec de la nourriture n'a aucun effet significatif sur le degré d'absorption de l'oxycodone.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les effets au médicament sur les tests de laboratoire n'ont pas été établis.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables d'**Oxy•IR^{MD}** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone) sont similaires à ceux des autres analgésiques opiacés et représentent une extension des effets pharmacologiques de la classe de médicaments. Les plus grands risques associés aux opiacés incluent la dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central et, à un moindre degré, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, le choc et l'arrêt cardiaque.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec **Oxy•IR** sont l'asthénie, la constipation, les étourdissements, les maux de tête, les nausées, le prurit, la sécheresse de la bouche, la somnolence, la transpiration et les vomissements.

Sédation : La sédation est un effet secondaire fréquent des analgésiques opiacés, spécialement chez les sujets novices aux opiacés. La sédation peut également se produire en partie parce que le soulagement de la douleur persistante permet souvent aux patients de récupérer d'une fatigue prolongée. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opiacés en trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas trop marquée, ne nécessiteront pas de traitement autre que des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, on doit réduire la posologie de l'opiacé et envisager les autres causes possibles. Par exemple : administration concomitante d'un autre agent déprimant le SNC, insuffisance hépatique ou rénale, métastases cérébrales, hypercalcémie ou insuffisance respiratoire. S'il est nécessaire de réduire la dose, on peut l'augmenter de nouveau avec prudence après trois ou quatre jours s'il est évident que la douleur n'est pas bien maîtrisée. Des étourdissements et un manque de stabilité peuvent être dus à une hypotension orthostatique, en particulier chez les sujets âgés ou débilisés, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire habituel au début d'un traitement par analgésiques opiacés et on pense qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone gâchette des chimiorécepteurs, la stimulation du système vestibulaire et le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue quand on maintient le traitement par analgésiques opiacés. Quand on instaure un traitement par opiacé en cas de douleur chronique,

on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, la recherche des causes des nausées devrait inclure la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus cœliaque et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées persistantes qui ne répondent pas à une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique liée aux opiacés et peuvent être accompagnées d'autres symptômes, y compris l'anorexie, la satiété rapide, les vomissements et la sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent au traitement chronique avec des agents de motilité digestive.

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

Les effets indésirables suivants sont observés moins fréquemment avec les analgésiques opiacés et incluent les effets signalés lors des essais cliniques menés sur **Oxy•IR**, qu'ils aient été ou non liés à l'oxycodone.

Généraux et SNC : acouphène, agitation, amnésie, anomalies de la pensée, anxiété, état confusionnel, convulsions, démarche anormale, délire, dépersonnalisation, dépression, désorientation, dysphorie, euphorie, hallucinations,

hypertonie, hypo-esthésie, hypotonie, insomnie, labilité émotionnelle, myosis, nervosité, œdème périphérique, pharmacodépendance, paresthésie, réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes, rêves inhabituels, secousses musculaires involontaires, syndrome de sevrage des drogues, tolérance au médicament, tremblements, troubles de la parole, troubles visuels et vertige

Cardiovasculaires : dépression du segment ST, douleurs thoraciques, évanouissements, hypotension, migraine, palpitations, syncope, tachycardie et vasodilatation

Respiratoires : bâillements, bronchite, bronchospasme, dépression respiratoire, dyspnée, pharyngite, pneumonie, sinusite et toux

Digestifs : anorexie, augmentation de l'appétit, diarrhée, douleurs abdominales, dysphagie, dyspepsie, éructations, flatulence, gastrite, hoquet, iléus, perversion du goût, spasme biliaire, cholestase, carie dentaire, stomatite et troubles gastro-intestinaux

Génito-urinaires : aménorrhée, baisse de libido, dysurie, hématurie, effets antidiurétiques, impuissance, polyurie, rétention urinaire ou miction difficile

Dermatologiques : autres éruptions cutanées, dermatite exfoliatrice, œdème, sécheresse de la peau et urticaire

Autres : asthénie, augmentation des enzymes hépatiques, déshydratation, frissons, fièvre, hypoglycémie, lymphadénopathie, malaise, perte de poids, réactions allergiques et soif

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

Symptômes : Un surdosage grave à l'oxycodone peut se caractériser par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence et/ou du volume respiratoire, respiration de Cheyne-Stokes, cyanose), une somnolence extrême évoluant en stupeur ou en coma, des pupilles myotiques, une flaccidité des muscles squelettiques, une froideur ou une moiteur de l'épiderme et, parfois une bradycardie et une hypotension. Un surdosage grave peut provoquer l'apnée, le collapsus circulatoire, l'arrêt cardiaque et la mort.

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

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

Patients ne recevant pas d'opiacés au moment de l'instauration du traitement par oxycodone :

La dose adulte initiale usuelle d'**Oxy•IR** pour les patients qui n'ont pas déjà pris d'analgésiques opiacés, est de 5 ou 10 mg, p.o., aux 6 heures.

Patients recevant présentement des opiacés :

Pour les patients qui reçoivent un autre opiacé, on doit calculer « la dose équivalente en oxycodone orale » de l'analgésique utilisé. Après avoir déterminé la posologie quotidienne totale de l'analgésique utilisé, on peut utiliser le TABLEAU 1 pour calculer la posologie quotidienne approximative d'oxycodone orale qui devrait procurer une analgésie équivalente. Habituellement, il est approprié de traiter un patient avec un seul opiacé à la fois.

TABLEAU I
ANALGÉSIFIQUES OPIACÉS : ÉQUIVALENCE ANALGÉSIFIQUE APPROXIMATIVE¹

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

Références :

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

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

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

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

² **La plupart de ces données sont dérivées d'études sur la douleur aiguë traitée par dose unique et devraient être considérées comme une simple approximation lors du processus de sélection des doses à prescrire pour traiter les douleurs chroniques. Comme les facteurs de conversion analgésique sont approximatifs et que la réponse du patient peut varier, on doit personnaliser la posologie selon le soulagement de la douleur et les effets secondaires. En raison d'une tolérance croisée incomplète, des réductions de 25 à 50 % de la dose équianalgésique peuvent être appropriées chez certains patients lorsqu'on passe d'un opiacé à un autre, particulièrement à doses élevées[†]. Une augmentation posologique peut être requise pour atteindre des doses d'entretien appropriées.**

[†] Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996;335:1124-1132.

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

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

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

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

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

Utilisation avec des médicaments non opiacés : Si le patient reçoit déjà un analgésique non opiacé, on peut continuer à l'administrer. Si on l'arrête toutefois, on devra envisager d'augmenter la dose d'opiacé pour compenser. On peut utiliser **Oxy•IR** en toute sécurité de façon concomitante avec les posologies habituelles d'analgésiques non opiacés.

Ajustement posologique : L'ajustement posologique est la clé du succès du traitement par analgésiques opiacés. **Un dosage optimal adapté au soulagement de la douleur du patient doit viser une administration de la plus petite dose possible d'oxycodone, ce qui permettra l'atteinte de l'objectif global du traitement qui est un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.**

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient.

Ajustement ou baisse de la posologie : Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur, on tentera de façon régulière de réévaluer les besoins en analgésique opiacé. Si on doit arrêter le traitement, on peut réduire la dose de l'opiacé selon la procédure suivante : la moitié de la posologie quotidienne antérieure q6h (**Oxy•IR**) pendant les deux premiers jours, suivie d'une réduction de 25 % tous les deux jours.

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

mais il peut être nécessaire d'envisager d'autres formes de soulagement de la douleur assez rapidement chez ces sujets.

Dose oubliée

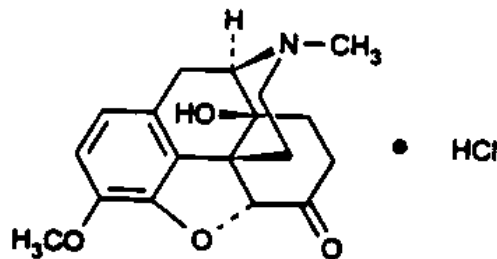
Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès que possible, cependant s'il est presque l'heure de la dose suivante, il doit sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante à l'heure prévue et selon la quantité normale.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : L'oxycodone est un dérivé semi-synthétique de l'alcaloïde naturel de l'opium, la thébaïne.

Nom commun : Chlorhydrate d'oxycodone

Structure :



Formule moléculaire : C₁₈H₂₁NO₄•HCl

Formule chimique : Chlorhydrate de 4,5α-époxy-14-hydroxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-one

Poids moléculaire : 351,83

Aspect : Poudre cristalline inodore, blanche à blanc cassé.

Solubilité : Soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool.

Point de fusion : 218 ° à 223 °C.

Composition :

Ingrédient actif : Chlorhydrate d'oxycodone

Ingrédients non médicinaux :

Oxy•IR^{MD} (toutes teneurs) : acide stéarique, cellulose microcristalline, crospovidone, lactose

Suspension de l'enrobage : Opadry^{MD} blanc :

- hydroxypropylméthylcellulose
- hydroxypropylcellulose
- dioxyde de titane
- polyéthylèneglycol

Stabilité et recommandations de conservation :

Conserver à température ambiante (15 ° - 30 °C). Garder dans un endroit sec.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Les comprimés **Oxy•IR^{MD}** (chlorhydrate d'oxycodone) de 5 mg sont des comprimés ronds, sécables, blancs, biconvexes, portant l'impression **Oxy•IR** d'un côté et 5 de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 60 comprimés.

Les comprimés **Oxy•IR^{MD}** (chlorhydrate d'oxycodone) de 10 mg sont des comprimés blancs, sécables, en forme de capsule, portant l'impression **Oxy•IR** d'un côté et 10 de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 60 comprimés.

Les comprimés **Oxy•IR^{MD}** (chlorhydrate d'oxycodone) de 20 mg sont des comprimés blancs, sécables, de forme ovale, portant l'impression **Oxy•IR** d'un côté et 20 de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque 60 comprimés.

PHARMACOLOGIE**Pharmacodynamique :**

L'oxycodone et les opiacés agonistes des récepteurs μ apparentés produisent leurs principaux effets sur le SNC et les intestins en agissant au niveau de certains récepteurs opiacés saturables spécifiques dans le SNC et dans d'autres tissus. Ces effets incluent l'analgésie, la somnolence, les sautes d'humeur, la dépression respiratoire, la suppression du réflexe de la toux, la baisse de la motilité gastro-intestinale, les nausées, les vomissements et des altérations des systèmes endocrinien et nerveux autonome.

La sélectivité de l'oxycodone pour les récepteurs n'a pas été étudiée ni caractérisée de façon détaillée, et il semble qu'il y ait une certaine contradiction entre son affinité faible pour les récepteurs opiacés et son activité antinociceptive puissante.

L'oxycodone s'est révélée être 2 à 4 fois plus puissante que la morphine après l'administration sous-cutanée et l'administration intrapéritonéale chez des rats. Des études cliniques réalisées auprès de patients souffrant de douleur post-opératoire aiguë ont indiqué que l'oxycodone est deux fois plus puissante que la morphine.

TOXICOLOGIE

Après administration sous-cutanée d'oxycodone à des souris, la DL₅₀ a été de 275 à 340 mg/kg. La dose létale la plus faible a été de 200 mg/kg après administration sous-cutanée à des souris. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues pour la morphine. Dans une étude préliminaire de 12 jours réalisée chez des lapins, aucun effet toxique lié au médicament n'a été détectable à la dose de 5 mg/kg. Des doses de 25, 75 et 150 mg/kg ont été associées à des effets pharmacotoxiques variables et passagers, typiques du traitement avec des doses élevées d'opiacés chez les animaux (baisse d'activité, baisse ou disparition de la défécation, et convulsions).

Térogénicité :

L'oxycodone n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les débuts du développement embryonnaire chez le rat mâle ou femelle à des doses aussi élevées que 8 mg/kg/jour. De même, l'oxycodone n'a provoqué aucune malformation chez le rat à des doses aussi élevées que 8 mg/kg/jour ou

chez le lapin à des doses aussi élevées que 125 mg/kg/jour. On a observé une augmentation des variations développementales liées à la dose (incidence plus élevée de vertèbres présacrées [27] et de côtes supplémentaires) chez le lapin à l'analyse des données relatives à chaque fœtus. Cependant, à l'analyse des mêmes données par portée plutôt que par fœtus individuel, on n'a constaté aucune augmentation des variations développementales liées à la dose, bien que l'incidence des vertèbres présacrées supplémentaires soit restée significativement plus élevée dans le groupe recevant 125 mg/kg/jour que dans le groupe témoin. Comme ce niveau de dose était associé à de graves effets pharmacotoxiques chez les femelles portantes, les résultats relatifs au fœtus pourraient être considérés comme une conséquence secondaire d'une grave toxicité maternelle.

Dans une étude portant sur le développement périnatal et postnatal chez le rat, le poids corporel de la mère et les paramètres d'ingestion alimentaire étaient réduits pour les doses de ≥ 2 mg/kg/jour par rapport au groupe témoin. Le poids corporel était moins élevé chez la génération F1 par issue des rates appartenant au groupe qui recevait une dose de 6 mg/kg/jour. On n'a constaté aucun effet sur les paramètres de développement physique, réflexologique ou sensoriel, ni sur les indices de comportement et de reproduction chez les jeunes rats F1 (la DSEO chez les jeunes rats F1 était 2 mg/kg/jour en fonction des effets sur le poids corporel constatés avec une dose de 6 mg/kg/jour). On a observé au cours de l'étude aucun effet sur la génération F2 avec n'importe quelle dose.

On ne dispose pas d'études adéquates et bien contrôlées qui aient été réalisées auprès de femmes enceintes et aucune étude sur la fertilité ou les effets postnatals de l'exposition extra-utérine n'a été menée.

Mutagénéicité :

L'oxycodone ne s'est pas révélée mutagène dans les dosages d'Ames Salmonella et d'E. coli avec et sans activation métabolique à des doses allant jusqu'à 5 000 µg, dans le test d'aberration chromosomique dans les lymphocytes humains en l'absence d'activation métabolique à des doses allant jusqu'à 1 500 µg/mL et avec activation 48 heures après une exposition à des doses allant jusqu'à 5 000 µg/mL, et dans le test in vivo du micronoyau de la moelle osseuse chez la souris à des taux plasmatiques allant jusqu'à 48 µg/mL. On a obtenu des résultats mutagènes en présence de l'activation métabolique dans le test d'aberration chromosomique chez l'humain (à une dose supérieure ou égale à 1 250 µg/mL) après 24 mais non 48 heures d'exposition et dans le dosage du lymphome de la souris à des doses de 50 µg/mL ou plus avec activation métabolique et à 400 µg/mL ou plus sans activation métabolique. Les données de ces tests indiquent que le risque génotoxique pour l'humain peut être qualifié de faible.

Carcinogénéicité :

On n'a pas mené d'études sur l'oxycodone chez l'animal pour évaluer son potentiel carcinogène en raison de la durée de l'expérience clinique avec la substance médicamenteuse.

RÉFÉRENCES

1. Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, Houde RW. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. I. Comparisons of oral with intramuscular codeine and of oral with intramuscular oxycodone. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;207:92-100.
2. Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, Houde RW. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. II. Comparisons of intramuscular oxycodone with intramuscular morphine and codeine. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;207:101-8.
3. Chen ZR, Irvine RJ, Somogyi AA, Bochner F. Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. *Life Sciences* 1991;48:2165-71.
4. Dickson PH, Lind A, Studts P, Nipper HC, Makoid M, Makoid M, et coll. The routine analysis of breast milk for drugs of abuse in a clinical toxicology laboratory. *J Forensic Sci* 1994;39(1):207-14.
5. Glare PA, Walsh TC. Dose-ranging study of oxycodone for chronic pain in advanced cancer. *J Clin Oncology* 1993;11:973-8.
6. Gutstein HB and Akil H. Opioid Analgesics. In: Brunton LB, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics*. 11th Ed. Toronto: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2006.

7. Hagelberg NM, Nieminen TH, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Laine K, et al. Voriconazole drastically increases exposure to oral oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(3):263-71.
8. Heiskanen T, Olkkola KT and Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:603-11.
9. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:639-46.
10. Leow KP, Wright AWE, Cramond T, Smith MT. Determination of the serum protein binding of oxycodone and morphine using ultrafiltration. *Ther Drug Monit* 1993;15:440-7.
11. Pöyhiä R, Seppälä T, Olkkola KT, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:617-21.
12. Pöyhiä R, Kalso E, Seppälä T. Pharmacodynamic interactions of oxycodone and amitriptyline in healthy volunteers. *Current Ther Res* 1992;51:739-49.

13. Sunshine A, Olson NZ, Colon A, Rivera J, Fitzmartin R, Grandy R. Onset and duration of analgesia for controlled-release vs. immediate-release oxycodone alone and in combination with acetaminophen in postoperative pain. Clin Pharmacol Ther 1995;57:137.

14. Weinstein SH, Gaylord JC. Determination of oxycodone in plasma and identification of a major metabolite. J Pharm Sciences 1979;68:527-8.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^NOxy•IR^{MD}

Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone

Ce dépliant est la partie III de la « Monographie de produit » en trois parties, publiée lors de l'approbation de la vente au Canada d'Oxy•IR et s'adresse expressément aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur Oxy•IR. Pour toute question au sujet des médicaments, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez Oxy•IR dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie. La consommation accidentelle de ce médicament par un enfant est une urgence médicale qui peut être fatale. Ne prenez jamais de médicaments devant des enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. En cas d'ingestion accidentelle d'Oxy•IR par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.

Veillez lire ce document avant de commencer à prendre les comprimés Oxy•IR. N'oubliez pas que ces renseignements ne remplacent pas les consignes de votre médecin.

QUELS SONT LES RENSEIGNEMENTS LES PLUS IMPORTANTS À CONNAÎTRE AU SUJET D'OXY•IR?

- De graves troubles respiratoires, qui peuvent mettre la vie en danger, peuvent survenir en cas de surdosage ou si la dose que vous utilisez est trop forte pour vous. Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence si :
 - vous avez de la peine à respirer ou si votre respiration est lente ou superficielle
 - votre rythme cardiaque est lent
 - vous êtes atteint de somnolence grave
 - votre peau est froide et moite
 - vous vous sentez mal, étourdi, désorienté ou si vous ne parvenez pas à réfléchir, à marcher ou à parler normalement
 - vous faites une crise
 - vous avez des hallucinations
- Prenez Oxy•IR exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.
- Ne donnez jamais Oxy•IR à quelqu'un d'autre, même si cette personne présente les mêmes symptômes que les vôtres. Cela peut lui faire du tort ou même lui être fatal.
- Si vous (ou l'un des membres de votre famille) avez déjà consommé trop d'alcool, de médicaments ou de drogues illicites, ou si vous présentez une dépendance à ces substances, veuillez l'indiquer à votre médecin.
- Prévenez le vol, l'utilisation abusive ou la surconsommation. Conservez Oxy•IR dans un endroit sûr pour le protéger contre le vol.

- Lorsque vous n'utilisez plus Oxy•IR, vous devez rapporter les comprimés restants à votre pharmacie, qui les éliminera.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Oxy•IR est un comprimé oral à libération immédiate qui libère rapidement l'oxycodone, nécessitant habituellement une dose à toutes les 6 heures pour maîtriser la douleur.

Ce qu'il fait :

L'oxycodone est un remède utilisé pour traiter la douleur modérée à intense. L'oxycodone appartient à une classe de médicaments qu'on appelle habituellement opiacés, opioïdes ou narcotiques et comprend aussi la codéine, le fentanyl, l'hydromorphone et la morphine.

Votre douleur peut augmenter ou diminuer de temps à autre et votre médecin aura peut-être à changer la quantité d'oxycodone que vous prenez chaque jour (posologie quotidienne).

Quand ne pas l'utiliser :

Oxy•IR ne devrait pas être utilisé si :

- Votre médecin ne l'a pas prescrit pour vous;
- Vous êtes allergique à l'oxycodone, aux opiacés ou à tout autre ingrédient des comprimés; (voir **Les ingrédients non médicinaux sont :**)
- Votre douleur est légère;
- Votre douleur peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle de tout autre analgésique non opioïde;
- Vous souffrez d'asthme grave ou de problèmes pulmonaires graves;
- Vous souffrez d'alcoolisme;
- Vous souffrez d'un traumatisme crânien;
- Vous souffrez de convulsions;
- Vous souffrez d'une pathologie où l'intestin grêle ne fonctionne pas correctement (iléus paralytique) ou vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- Vous prenez ou avez pris au cours des deux dernières semaines, un médicament inhibiteur de la monoamine oxydase (p. ex., sulphate de phénelzine, le sulphate de trancypromine, le moclobemide ou la sélégiline);
- Vous êtes enceinte, vous accouchez ou vous allaitez.

Oxy•IR doit être utilisé avec prudence avant la chirurgie et moins de 12-24 heures après une chirurgie.

Les personnes de moins de 18 ans ne devraient pas prendre de comprimés Oxy•IR.

L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate d'oxycodone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés à libération immédiate **Oxy•IR** : crospovidone, lactose, cellulose microcristalline, acide stéarique. De plus, le pelliculage des comprimés contient les ingrédients suivants : hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

Comprimés à libération immédiate **Oxy•IR** : 5 mg, 10 mg et 20 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Garder Oxy•IR hors de la portée des enfants. Vous ne devriez pas donner Oxy•IR à personne d'autre, car une utilisation inappropriée peut avoir de nombreuses conséquences médicales, notamment le décès.

AVANT de prendre **Oxy•IR**, dites à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez présentement ou avez déjà eu d'autres problèmes médicaux, spécialement les suivants : troubles respiratoires ou pulmonaires, traumatisme crânien, troubles du foie ou des reins, problèmes des glandes surrénales, comme la maladie d'Addison, convulsions ou épilepsie, alcoolisme, hallucinations ou autres problèmes mentaux graves, abus des drogues ou toxicomanie passée ou présente.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes enceinte, si vous prévoyez de l'être ou si vous allaitez. **Oxy•IR** passera dans le lait maternel et fera du tort au bébé. **Oxy•IR** ne doit pas être utilisé chez les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent.

Si vous prévoyez une chirurgie ou si vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale, dites à votre médecin que vous prenez **Oxy•IR**.

Vous devriez prendre les précautions suivantes pendant que vous prenez les comprimés **Oxy•IR** :

- Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez **Oxy•IR**, car cela peut augmenter le risque d'éprouver des effets secondaires dangereux;
- Ne pas tenter de conduire un véhicule ou d'effectuer d'autres tâches exigeant une pleine vigilance jusqu'à ce que vous soyez sûr que la prise d'**Oxy•IR** ne cause pas de somnolence;
- Vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments en vente libre ou d'ordonnance – ils vous diront quoi faire.

Abus, toxicomanie et dépendance physique :

Il y a un risque d'abus ou de toxicomanie avec tous les opiacés. Certains patients, surtout ceux qui ont abusé des drogues dans le passé, peuvent courir un risque plus élevé d'abuser ou de développer une toxicomanie pendant qu'ils prennent des opiacés, comme **Oxy•IR**. Les patients qui ont pris **Oxy•IR** pendant un certain temps peuvent développer une dépendance

physique, et ne devraient pas arrêter brusquement de le prendre. Voir la section « **Arrêt** » de ce feuillet.

Alors qu'il y a d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie, chacune est une raison d'exercer une surveillance médicale étroite et de discuter honnêtement avec votre médecin. Si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de l'abus, de la toxicomanie ou de la dépendance physique, veuillez en parler à votre médecin.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Vous ne devriez pas prendre **Oxy•IR** si vous prenez présentement (ou avez récemment arrêté de prendre) l'un des remèdes appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex., le sulphate de phénelzine, le sulphate de tranilcypromine, le moclobémide ou la sélégiline).

Les médicaments qui peuvent interagir avec **Oxy•IR** sont les suivants :

- L'alcool ou d'autres sédatifs qui peuvent augmenter la somnolence causée par l'oxycodone;
- D'autres opiacés, anesthésiques, sédatifs, hypnotiques, antidépresseurs, aides au sommeil, phénothiazines, neuroleptiques, certains médicaments pour le cœur (p. ex., bêta-bloquants), hydrate de chloral et glutéthimide;
- Les antihistaminiques ou les aides au sommeil (ces médicaments peuvent vous rendre somnolent et déprimer la respiration);
- Tout médicament sans ordonnance (en vente libre);
- Tout remède à base de plantes médicinales.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez la dose prescrite par votre médecin. Les comprimés **Oxy•IR** devraient être pris habituellement aux 6 heures (avec de l'eau), suivant les instructions du médecin.

Oxy•IR peut être pris avec ou sans nourriture.

Votre dose d'Oxy•IR sera clairement étiquetée sur le flacon de médicament. Assurez-vous de suivre exactement les directives sur l'étiquette; cela est très important.

N'augmentez ni ne diminuez votre dose sans consulter votre médecin. Si votre posologie est changée par votre médecin, assurez-vous de l'écrire au moment où votre médecin vous appelle ou vous voit, et suivez exactement les nouvelles directives. Réexaminez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours besoin d'**Oxy•IR**. Assurez-vous d'utiliser **Oxy•IR** seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Arrêt :

Après avoir arrêté de prendre **Oxy•IR**, vous devriez rapporter les comprimés inutilisés à votre pharmacien pour qu'ils soient détruits.

Obtenez de votre médecin des instructions sur la façon d'arrêter ce remède lentement pour éviter des symptômes inconfortables comme : douleurs corporelles, diarrhée, chair de poule, perte d'appétit, nausées, nervosité ou agitation, écoulement nasal, éternuements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, fièvre inexplicée, faiblesse et bâillements.

Vous ne devriez pas arrêter de prendre **Oxy•IR** tout d'un coup si vous en avez pris plus longtemps que quelques jours.

Renouvellement d'Oxy•IR :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'autre **Oxy•IR**. Il est donc important de contacter votre médecin au moins trois jours ouvrables avant que votre stock actuel soit épuisé.

Surdose :

Le signe de surdose le plus important est une diminution de la respiration (respiration anormalement lente ou faible), ou une somnolence extrême. En cas de surdose d'**Oxy•IR**, communiquez sans délai avec votre médecin, votre service d'urgence local ou un centre antipoison régional, ou rendez-vous directement au service des urgences d'un hôpital avec les comprimés restants et le contenant, même si vous ne vous sentez pas malade.

Dose oubliée :

Il est très important de ne manquer aucune dose. Si vous manquez une dose ou plus, prenez la dose suivante au moment normal et à la quantité normale. Ne prenez pas deux doses en même temps, à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Si vous manquez plusieurs doses de suite, parlez à votre médecin avant de recommencer à prendre votre médicament.

Ne cherchez pas à obtenir des ordonnances supplémentaires pour ce remède de tout autre médecin – à moins que la responsabilité de la prise en charge de votre douleur ait été transférée à un autre médecin.

Si votre douleur augmente, ou si d'autres plaintes se manifestent parce que vous prenez **Oxy•IR**, contactez immédiatement votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus communs que vous pourriez éprouver sont les suivants : constipation, nausée, somnolence, étourdissement, vomissements, démangeaisons, mal de tête, sécheresse de la bouche, faiblesse et transpiration. Informez votre médecin si ces problèmes surviennent. Votre médecin peut

prescrire un laxatif et un émoullient fécal pour vous aider à soulager la constipation pendant que vous prenez **Oxy•IR**.

Si vous éprouvez des symptômes liés à une difficulté à respirer, comme une oppression thoracique, un sifflement, des évanouissements ou un battement cardiaque rapide, ou autres symptômes graves ou inhabituels, veuillez consulter immédiatement un médecin ou un pharmacien.

On a rarement signalé de la dépendance physique, de l'abus et des réactions de sevrage. Voyez les réactions de sevrage énumérées dans la section « **Arrêt** » de ce dépliant.

*Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu pendant que vous prenez **Oxy•IR**, contactez votre médecin ou votre pharmacien.*

COMMENT LE CONSERVER

Conservez à température ambiante (15 ° - 30 °C). Garder en un endroit sec.

Gardez **Oxy•IR** dans un endroit sûr pour prévenir le vol et l'utilisation abusive.

Ne donnez pas **Oxy•IR** à d'autres qu'à la personne à qui il a été prescrit, puisque cela peut leur nuire sérieusement, même les faire mourir.

Gardez **Oxy•IR** sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants. L'ingestion accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - Par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Direction des produits de santé
commercialisés
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs au traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce dépliant a résumé les renseignements importants sur **Oxy•IR**. Si vous désirez de plus amples renseignements, parlez à votre médecin et/ou à votre pharmacien.

Vous pouvez obtenir ce dépliant ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé à :

<http://www.purdue.ca/products>

ou en communiquant avec le fabricant, Purdue Pharma, au : 1-800-387-5349.

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 8 novembre 2011

^{MD}Purdue Pharma, propriétaire de la marque déposée Oxy•IR