

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^N**OxyNEO**^{MD}

(comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée)
10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg

Purdue Pharma Std.

Analgésique opiacé

Purdue Pharma
575 Granite Court
Pickering (Ontario)
L1W 3W8

Date de préparation :
28 octobre 2011

N° de contrôle de la présentation : 141379

^{MD}Purdue Pharma, propriétaire de la marque déposée **OxyNEO**

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	25
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRE DE MANIPULATION	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ÉTUDES CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	28
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	33

^NOxyNEO^{MD}

(comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimés à libération contrôlée 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg	Butyl hydroxytoluène (BHT), hypromellose, polyéthylène glycol 400, polyéthylène oxyde, stéarate de magnésium, dioxyde de titane et hydroxypropylcellulose (10 mg, 80 mg), oxyde de fer (15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg), polysorbate 80 (20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg), dioxyde de silicium et carmin d'indigo (80 mg)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :

OxyNEO^{MD} (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) est indiqué pour le soulagement de la douleur modérée à intense exigeant l'emploi continu d'une préparation analgésique opiacée pendant au moins plusieurs jours.

Gériatrie (> 65 ans) :

En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée et de commencer généralement en bas de l'éventail posologique, ce qui prend en compte la fréquence plus élevée de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'**OxyNEO** n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'administration d'**OxyNEO** n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

OxyNEO^{MD} (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) 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 **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** 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, intermittentes ou de courte durée qui peuvent être prises en charge par d'autres analgésiques.
- Pour la prise en charge des douleurs aiguës.
- 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 ET PRÉCAUTIONS

Généralités

OxyNEO^{MD} (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) doit être avalé entier. La prise de comprimés OxyNEO coupés, brisés, mâchés, dissous ou écrasés pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'oxycodone. Les comprimés ont été durcis grâce à un processus particulier afin de réduire le risque qu'ils soient brisés, mâchés ou écrasés.

Des rapports post-commercialisation ont indiqué des difficultés à avaler les comprimés OxyNEO. Ces rapports mentionnent des étouffements, des haut-le-cœur, des régurgitations et des comprimés coincés dans la gorge. Si les patients ont de telles difficultés à avaler les comprimés OxyNEO ou qu'ils souffrent après les avoir pris, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Afin d'éviter ces difficultés à avaler, les comprimés OxyNEO ne doivent pas être prétrempés, léchés ou mouillés avant de les mettre dans la bouche; il ne faut prendre qu'un comprimé à la fois avec suffisamment d'eau pour s'assurer d'avalier entièrement le comprimé immédiatement après l'avoir mis dans la bouche. OxyNEO ne

doit pas être pris par des patients qui ont de la difficulté à avaler ou chez qui on a diagnostiqué un rétrécissement de l'œsophage.

Il ne faut pas administrer OxyNEO par voie naso-gastrique, gastrique ou par le biais d'autres sondes d'alimentation, car cela pourrait obstruer les sondes d'alimentation.

Les comprimés OxyNEO de 60 mg et de 80 mg ou en dose unique supérieure à 40 mg ne doivent être administrés qu'à des patients qui tolèrent les opiacés (voir également la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une dose unique supérieure à 40 mg d'oxycodone, ou des doses quotidiennes totales supérieures à 80 mg d'oxycodone, peuvent entraîner une dépression respiratoire mortelle lorsqu'elles sont administrées à des patients qui ne tolèrent pas les effets dépressifs des opiacés sur la respiration (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On doit aviser les patients de ne donner OxyNEO qu'à la personne à qui on l'a prescrit, car un tel usage inapproprié peut entraîner de graves conséquences médicales, y compris la mort.

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

Abus des formulations d'opiacés

OxyNEO est destiné à l'usage oral seulement. L'abus d'OxyNEO peut entraîner une surdose et la mort. Ce risque s'accroît lorsque les comprimés sont coupés, écrasés, dissous, brisés ou mâchés, et avec la consommation concomitante d'alcool ou d'autres dépressifs 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 des valvules cardiaques.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir la section TOXICOLOGIE.

Cardiovasculaire

L'administration d'oxycodone peut produire une hypotension grave chez les patients dont l'aptitude à maintenir une pression sanguine adéquate est compromise par la réduction du volume sanguin ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines ou certains anesthésiants.

Dépendance/tolérance

Comme avec les autres opiacés, une tolérance et une 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 OxyNEO doivent donc être prescrits et utilisés avec la prudence requise pour les médicaments qui présentent 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. On a signalé que le développement d'une toxicomanie aux analgésiques opiacés chez les patients souffrant de douleurs correctement prises en charge est rare. 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.

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 en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

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

Effets gastro-intestinaux

De rares cas post-commercialisation d'occlusion intestinale et d'exacerbation de la diverticulite, dont certains ont nécessité une intervention médicale pour retirer le comprimé, ont été signalés. Les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux préexistants, tels qu'un cancer de l'œsophage ou un cancer du colon avec une petite lumière gastro-intestinale, courent davantage de risques de développer ces complications.

OxyNEO doit être prescrit avec prudence chez les patients qui souffrent de troubles gastro-intestinaux préexistants qui pourraient les prédisposer à l'occlusion.

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.

Neurologique

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'antihistaminiques, de benzodiazépines, d'antiémétiques agissant sur le SNC et d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde, le coma ou la mort peuvent en résulter. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est envisagée, une réduction importante de la dose d'un ou des deux produits doit être envisagée, et les patients doivent être étroitement surveillés (voir la section **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.

Traumatisme crânien : Les effets dépresseurs de l'oxycodone sur la respiration et sa capacité à élever la pression du liquide céphalorachidien peuvent grandement augmenter en présence d'une hausse préexistante de la pression intracrânienne due à un traumatisme. En outre, 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 en cas de traumatisme crânien. Chez de tels patients, l'oxycodone ne doit être utilisée qu'avec une extrême prudence et uniquement si son administration est jugée essentielle.

Considérations périopératoires

OxyNEO n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire pour la prise en charge de la douleur postopératoire).

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

Les médecins doivent personnaliser le traitement analgésique, en passant de la voie parentérale à la voie orale, s'il y a lieu. Par la suite, si le traitement par **OxyNEO** 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, un anesthésiste).

L'oxycodone et autres opiacés morphinomimétiques se sont montrés capables de diminuer la motilité intestinale. L'iléus est une complication postopératoire 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.

OxyNEO ne doit pas être utilisé au début de la période postopératoire (12 à 24 heures après la chirurgie) à moins que le patient ne soit ambulatoire et que la fonction gastro-intestinale ne soit normale.

Déficience psychomotrice

L'oxycodone peut entraîner une déficience des capacités mentales ou physiques nécessaires pour exécuter certaines tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine. On doit mettre les patients en garde à ce sujet. On doit également mettre les patients en garde contre les effets combinés de l'oxycodone avec d'autres déprimeurs du SNC, y compris les autres opiacés, les phénothiazines, les sédatifs, les hypnotiques et l'alcool.

Respiratoire

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 déprimeurs de l'oxycodone sur la respiration peuvent réduire la fonction respiratoire jusqu'à l'apnée.

Renseignements sur les conseils à donner aux patients

Une fiche de renseignements doit être fournie au patient au moment de la dispensation des comprimés **OxyNEO**.

Le médecin doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent **OxyNEO** :

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'**OxyNEO** contient de l'oxycodone, un médicament analgésique opiacé.
3. On doit aviser les patients qu'**OxyNEO** ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas ajuster la dose d'**OxyNEO** sans avoir consulté un médecin.
4. **OxyNEO** doit être avalé entier (il ne faut pas le couper, le briser, le mâcher, le dissoudre ou l'écraser), en raison du risque de surdose mortelle à l'oxycodone.
5. Afin d'éviter les difficultés à avaler, on doit aviser les patients qu'ils doivent prendre **OxyNEO** un comprimé à la fois. Il ne faut pas prétrempier le comprimé, le lécher ou le mouiller avant de le mettre dans la bouche. Chaque comprimé doit être pris avec suffisamment d'eau pour pouvoir l'avalier immédiatement après l'avoir mis dans la bouche. Si les patients ont des difficultés à avaler ou qu'ils souffrent après avoir pris **OxyNEO**, ils doivent immédiatement consulter un médecin.

6. 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 ce médicament de façon optimale.
7. Les patients ne doivent pas combiner **OxyNEO** avec l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner de graves lésions ou la mort.
8. On doit conseiller aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou prendront d'autres médicaments en association avec **OxyNEO**.
9. On doit avertir les patients que, s'ils sont traités par **OxyNEO** et si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose d'**OxyNEO** plutôt que de la supprimer soudainement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage.
10. On doit avertir les patients des effets indésirables les plus courants qui peuvent survenir avec la prise d'**OxyNEO**, à savoir l'asthénie, la constipation, les étourdissements, la sécheresse de la bouche, les maux de tête, le prurit, la somnolence, la transpiration et les vomissements.
11. On doit aviser les patients qu'**OxyNEO** peut causer de la somnolence, des étourdissements ou le vertige, ainsi qu'une déficience des capacités physiques et mentales 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 **OxyNEO** ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire de véhicule et de ne pas faire fonctionner de machine, à moins de tolérer les effets d'**OxyNEO**.
12. On doit avertir les patients qu'**OxyNEO** est une drogue pouvant être utilisée par les toxicomanes. Il faut protéger le médicament contre le vol ou l'utilisation abusive.
13. On doit aviser les patients qu'**OxyNEO** ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
14. On doit aviser les patients que les comprimés **OxyNEO** de 60 mg et de 80 mg ou en dose unique supérieure à 40 mg ne doivent être administrés qu'aux patients qui tolèrent l'effet des opiacés.
15. 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 **OxyNEO**. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre **OxyNEO**.

Populations particulières

Groupes vulnérables : On doit administrer l'oxycodone avec prudence et à des doses réduites aux patients affaiblis, aux patients dont la fonction hépatique, rénale ou pulmonaire est

gravement réduite et à ceux qui sont atteints de la maladie d'Addison, d'hypothyroïdie, de psychose toxique, de pancréatite, d'hypertrophie prostatique ou de rétrécissement urétral.

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; cependant, comme aucune étude n'a été menée sur l'homme, l'administration d'**OxyNEO** est contre-indiquée chez les patientes enceintes.

Travail, accouchement et femmes qui allaitent : Compte tenu de la capacité des opiacés à traverser la barrière placentaire et à être excrétés dans le lait maternel, l'administration d'oxycodone est contre-indiquée pendant le travail ou chez les mères qui allaitent. Une dépendance physique ou une dépression respiratoire peuvent survenir chez le nouveau-né si des opiacés sont administrés pendant le travail.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'**OxyNEO** n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, l'administration d'**OxyNEO** n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (> 65 ans) : En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée et de commencer généralement en bas de l'éventail posologique, ce qui prend en compte la fréquence plus élevée de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, les maladies concomitantes et les autres pharmacothérapies (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Études de dissolution in vitro de l'interaction avec l'alcool

Parmi les drogues aisément disponibles ayant un potentiel établi d'augmenter sur le plan pharmacologique l'effet déresseur des opiacés sur le SNC, l'éthanol manifeste également un potentiel d'interaction chimique avec la formulation pharmaceutique, interaction qui accélère la libération des opiacés à partir de la forme posologique. Étant donné les doses moyennes d'opiacés plus importantes présentes dans les préparations opiacées à libération contrôlée, la manifestation d'un tel effet lié à la préparation peut encore augmenter le risque de dépression respiratoire grave et accidentelle. L'une des méthodes servant à évaluer le potentiel de l'éthanol à accélérer la libération d'opiacés à partir d'une préparation pharmaceutique exige le recours à des études de dissolution *in vitro* menées à l'aide de jus gastrique simulé et d'éthanol à 40 %.

Avec **OxyNEO**, l'augmentation des concentrations d'alcool dans le milieu de dissolution (de 0 % à 40 % volume pour volume) a entraîné une légère diminution du taux de libération de l'oxycodone à partir de comprimés intacts. Des essais supplémentaires de dissolution *in vitro* dans l'éthanol (40 % volume pour volume), menés avec des fragments de comprimés **OxyNEO** de façon à produire différentes grosseurs de grain, ont établi qu'aucune libération massive ne se produit avec les grosseurs de grain testées.

D'autres essais in vitro

Les propriétés physiques du comprimé ont été examinées à la suite d'une batterie complète de manipulations physiques. En plus de démontrer qu'**OxyNEO** était plus difficile à écraser que les autres préparations à libération contrôlée à base d'oxycodone, les essais sur les différentes tailles

de fragments de comprimés **OxyNEO** ont démontré que certaines propriétés de libération contrôlée étaient conservées. Les propriétés hydrogélifiantes ont continué à se manifester; aucune libération massive n'a été associée avec **OxyNEO**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables d'**OxyNEO**^{MD} (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) 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 **OxyNEO** sont 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.

Sédation : La sédation est un effet secondaire fréquent des analgésiques opiacés, spécialement chez les personnes n'ayant jamais reçu d'opiacés. La sédation peut également se produire en partie parce que le soulagement de la douleur persistante permet souvent aux patients de récupérer une fatigue prolongée. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opiacés dans les trois à cinq jours et, si la sédation n'est pas trop marquée, n'auront besoin d'aucun traitement si ce n'est des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, on doit réduire la dose d'opiacé et envisager les autres causes possibles. Certaines de ces causes peuvent être, par exemple, l'administration concomitante d'un médicament déprimeur sur le SNC, l'insuffisance hépatique ou rénale, les métastases cérébrales, l'hypercalcémie et l'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 affaiblis, et peuvent être soulagés si le patient s'allonge.

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire habituel au début du traitement par les analgésiques opiacés, et on pense qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone de déclenchement 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 cancéreux, 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 par des agents stimulant la motilité digestive.

Constipation : Pratiquement tous les patients qui prennent des opiacés de façon régulière deviennent constipés. Chez certains patients, en particulier chez les personnes âgées ou alitées, un fécalome peut se développer. Il est essentiel de mettre en garde les patients à cet égard et d'instaurer un régime approprié d'hygiène intestinale au début d'un traitement opiacé prolongé. 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 **OxyNEO**, qu'ils aient été ou non liés à l'oxycodone.

Généraux et SNC : acouphène, agitation, amnésie, anomalies de la pensée, anxiété, céphalées, état confusionnel, convulsions, démarche anormale, délire, dépersonnalisation, dépression, désorientation, dysphorie, euphorie, hallucinations, hypertonie, hypo-esthésie, hypotonie, insomnie, labilité émotionnelle, myosis, nervosité, pharmacodépendance, paresthésie, réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes, rêves inhabituels, secousses musculaires involontaires, syndrome de sevrage des drogues, tics, 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, caries dentaires, diarrhée, douleurs abdominales, dysphagie, dyspepsie, éructations, flatulence, gastrite, hoquet, iléus, perversion du goût, spasme biliaire, 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

Expérience post-commercialisation

Outre les événements indésirables cités ci-dessus, les effets suivants ont été signalés au cours de l'expérience post-commercialisation d'**OxyNEO**, potentiellement dus aux propriétés de

gonflement et d'hypergel du comprimé : étouffements, haut-le-cœur, régurgitations, comprimés coincés dans la gorge et difficulté à avaler les comprimés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interaction avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC) : OxyNEO^{MD}

(comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) doit être administré avec prudence; il convient de commencer par une posologie réduite (de 1/3 à 1/2 de la posologie habituelle) chez les patients qui prennent également d'autres dépresseurs du système nerveux central (par exemple, l'alcool, les autres opiacés, les sédatifs, les hypnotiques, les antidépresseurs, les somnifères, les phénothiazines, les neuroleptiques, les antihistaminiques et les antiémétiques), de la pyrazolidone et des bêtabloquants, car ils peuvent renforcer l'effet dépresseur sur le SNC (par exemple, la dépression respiratoire) d'OxyNEO.

Interactions médicament-médicament

Médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450 : L'oxycodone est métabolisée en partie par le cytochrome P450 2D6 et le cytochrome P450 3A4. 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'OxyNEO, les médicaments qui inhibent l'activité du CYP3A4, comme les antibiotiques macrolides (par exemple, l'érythromycine), les antifongiques azolés (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'OxyNEO est nécessaire, il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on instaure un traitement 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 l'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, 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'OxyNEO est nécessaire,

il convient de faire preuve de prudence lorsque l'on instaure un traitement chez des patients qui prennent ou viennent de cesser de prendre des inducteurs du CYP3A4. On doit évaluer ces patients à intervalles fréquents et envisager des ajustements posologiques jusqu'à l'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 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. **OxyNEO** est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les quatorze jours précédents (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Warfarine et autres anticoagulants dérivés de la coumarine : On a observé chez certains individus des changements pertinents sur le plan clinique du rapport international normalisé (RIN ou valeur du temps de Quick) dans les deux directions en cas d'administration conjointe d'oxycodone et de coagulants dérivés de la coumarine.

Interactions médicament-aliment

L'administration d'**OxyNEO** avec de la nourriture entraîne une augmentation pouvant aller jusqu'à une fois et demi la concentration plasmatique maximale d'oxycodone, mais cela 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 du médicament sur les résultats des essais de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les comprimés **OxyNEO^{MD}** doivent être avalés entiers et ne doivent être ni coupés, ni brisés, ni mâchés, ni dissous, ni écrasés, puisque cela peut entraîner une libération et une absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'oxycodone. Les comprimés ont

été durcis grâce à un processus particulier afin de réduire le risque qu'ils soient brisés, mâchés ou écrasés.

Des rapports post-commercialisation ont signalé des difficultés à avaler les comprimés OxyNEO. Ces rapports mentionnent des étouffements, des haut-le-cœur, des régurgitations et des comprimés coincés dans la gorge. Si les patients ont de telles difficultés à avaler les comprimés OxyNEO ou qu'ils souffrent après les avoir pris, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Afin d'éviter ces difficultés à avaler, les comprimés OxyNEO ne doivent pas être prétrempés, léchés ou mouillés avant de les mettre dans la bouche; il ne faut prendre qu'un comprimé à la fois avec suffisamment d'eau pour s'assurer d'avaler entièrement le comprimé immédiatement après l'avoir mis dans la bouche (voir la section Renseignements sur les conseils à donner aux patients). OxyNEO ne doit pas être pris par des patients qui ont de la difficulté à avaler ou chez qui on a diagnostiqué un rétrécissement de l'œsophage.

Il ne faut pas administrer OxyNEO par voie naso-gastrique, gastrique ou par le biais d'autres sondes d'alimentation, car cela pourrait obstruer les sondes d'alimentation.

Les comprimés OxyNEO de 60 mg et de 80 mg ou en dose unique supérieure à 40 mg ne doivent être administrés qu'à des patients qui tolèrent les opiacés. Une dose unique supérieure à 40 mg d'oxycodone, ou des doses quotidiennes totales supérieures à 80 mg d'oxycodone, peuvent causer une dépression respiratoire mortelle lorsqu'elles sont administrées à des patients qui ne tolèrent pas les effets dépresseurs des opiacés sur la respiration.

OxyNEO ne doit pas être utilisé au début de la période postopératoire (12 à 24 heures après la chirurgie) à moins que le patient ne soit ambulatoire et que la fonction gastro-intestinale ne soit normale.

OxyNEO n'est pas indiqué pour l'administration rectale.

Les comprimés à libération contrôlée peuvent être pris avec ou sans aliments, avec un verre d'eau.

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes : Les besoins posologiques 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 du patient.

Patients ne recevant pas d'opiacés au moment de l'instauration du traitement par oxycodone : La dose adulte initiale usuelle d'OxyNEO pour les patients qui n'ont jamais reçu d'analgésiques opiacés est de 10 mg ou de 20 mg à prendre toutes les 12 heures.

Patients recevant actuellement des opiacés : On peut faire passer les patients qui reçoivent d'autres préparations orales d'oxycodone à un traitement par comprimés OxyNEO à la même

posologie quotidienne totale d'oxycodone, divisée en deux doses égales d'**OxyNEO** administrées à 12 heures d'intervalle.

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 n° 1 pour calculer la posologie quotidienne approximative d'oxycodone orale qui devrait procurer une analgésie équivalente. Cette posologie quotidienne totale d'oxycodone orale doit alors être divisée en deux doses égales d'**OxyNEO** administrées à 12 heures d'intervalle. Habituellement, il est approprié de traiter un patient avec un seul opiacé à la fois.

TABLEAU N° 1
ANALGÉSIFIQUES OPIACÉS : ÉQUIVALENCE ANALGÉSIFIQUE APPROXIMATIVE¹

Médicament	Dose équivalente (en 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
Hydromorpnone	1,5	7,5	2-4
Aniléridine	25	75	2-3
Lévorphanol	2	4	4-8
Mépéridine ⁶	75	300	1-3
Oxymorpnone	1,5	5 (voie 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° Non. de cat. H42-2/5-1984E
 Foley KM. The treatment of cancer pain. N Engl J Med 1985;313(2):84-95.
 Aronoff GM, Evans WO. Pharmacological management of chronic pain: A review. In: Aronoff GM, éditeur. Evaluation and treatment of chronic pain. 2^e éd. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1992. p. 359-68.
 Cherny NI, Portenoy RK. Practical issues in the management of cancer pain. In: 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 de 2-3:1 (c'est-à-dire que 20 à 30 mg de morphine orale ou rectale sont équivalents à 10 mg de morphine parentérale).**
- ⁴ Basé sur l'oxycodone orale comme entité simple dans la douleur aiguë.
- ⁵ Dose équianalgésique extrêmement variable. On calculera de façon individuelle la dose requise par le patient en commençant par l'équivalent de 1/10^e de la dose de morphine.
- ⁶ Ces agents ne sont pas recommandés pour la prise en charge de la douleur chronique.
- ⁷ Les agonistes-antagonistes mixtes peuvent précipiter le sevrage chez les patients prenant des agonistes opiacés purs.

Les patients qui reçoivent de 1 à 5 comprimés ou capsules par jour d'une association d'un opiacé et d'un non-opiacé à dose fixe contenant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine doivent commencer par une dose de 10 mg ou de 20 mg d'**OxyNEO** toutes les 12 heures. Chez les patients qui reçoivent de 6 à 9 comprimés ou capsules par jour d'une association d'opiacé et de non-opiacé à dose fixe contenant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine, il faut utiliser une dose initiale de 20 mg à 30 mg toutes les 12 heures; chez les patients qui reçoivent 10 à 12 comprimés ou capsules par jour d'une association d'opiacé et de non-opiacé à dose fixe contenant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine, on suggère une dose initiale de 30 mg à 40 mg toutes les 12 heures. Pour les patients qui reçoivent > 12 comprimés ou capsules par jour d'une association d'opiacé et de non-opiacé à dose fixe contenant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine, le passage à l'autre opiacé doit être basé sur la dose quotidienne totale d'opiacé.

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 l'analgésique non opiacé. On peut utiliser **OxyNEO** 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 les analgésiques opiacés. **Un dosage optimal adapté au soulagement de la douleur du patient doit viser une administration régulière de la plus petite dose possible d'oxycodone à libération contrôlée (OxyNEO), ce qui permettra l'atteinte de l'objectif global du traitement qui est un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.**

Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse clinique du patient. Chez les patients recevant **OxyNEO**, la dose pourra être ajustée à intervalles de 24 à 36 heures pour assurer qu'elle procure un soulagement satisfaisant de la douleur sans entraîner d'effets secondaires intractables. **OxyNEO** est conçu pour permettre une administration toutes les 12 heures.

L'apparition répétée de douleurs à la fin de l'intervalle entre les doses indique généralement qu'il faut augmenter la posologie plutôt que la fréquence des doses d'oxycodone à libération contrôlée (OxyNEO).

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 q12h (**OxyNEO**) pendant les deux premiers jours, suivie d'une réduction de 25 % tous les deux jours.

Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque de la thérapie. Ces symptômes peuvent comprendre l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les bâillements, la chair de poule, les crampes d'estomac, la diarrhée, la douleur physique, les étournements, la faiblesse, la fièvre inexplicquée, les nausées, la nervosité ou l'agitation, les palpitations, la perte

d'appétit, la rhinorrhée, la tachycardie, les tremblements ou les frissons et les troubles du sommeil.

Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur. Ces symptômes sont généralement légers si l'emploi médical des analgésiques opiacés est justifié et si le sevrage est progressif.

Les analgésiques opiacés peuvent n'être que partiellement efficaces pour soulager la douleur dysesthésique, la douleur lancinante, la douleur liée à l'activité et certaines formes de céphalées. Pour autant, cela ne veut pas dire que les patients souffrant de ces types de douleur ne doivent pas essayer de prendre des analgésiques opiacés. Toutefois, il peut se révéler nécessaire de diriger assez rapidement ces patients vers d'autres formes de traitement de la douleur.

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.

SURDOSAGE

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

Symptômes : Un surdosage grave à l'oxycodone peut se caractériser par une dépression respiratoire (diminution de la fréquence 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 veillera 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 initiale habituelle de naloxone administrée par voie intraveineuse aux patients adultes est égale ou supérieure à 0,4 mg. 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. Selon le cas, il faut utiliser de l'oxygène, des solutés intraveineux, des vasopresseurs et d'autres mesures de soutien.

Chez les personnes physiquement dépendantes des opiacés, l'administration de la dose habituelle d'un antagoniste des narcotiques déclenchera un syndrome de sevrage aigu. La gravité de ce syndrome dépend du degré de dépendance physique du patient et de la dose d'antagoniste administrée. Dans la mesure du possible, il faut éviter l'emploi d'antagonistes des narcotiques chez ces sujets. 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 absorbée dans l'organisme, surtout en cas d'administration d'une préparation à libération prolongée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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 du système endocrinien et du système 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 même les douleurs 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 associés aux doses élevées.

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 la tension de 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, les 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'antre 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 ajustant 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'**OxyNEO** doit être personnalisée (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), car la dose analgésique efficace adaptée à un patient sera trop élevée pour être tolérée par un autre patient.

Pharmacocinétique

L'activité d'**OxyNEO** est principalement due à la molécule mère, l'oxycodone. **OxyNEO** est conçu pour permettre la libération de l'oxycodone sur une période de 12 heures.

Le fait de couper, de briser, de mâcher, d'écraser ou de dissoudre **OxyNEO** perturbe le mécanisme de libération contrôlée et pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'oxycodone. Les comprimés **OxyNEO** ont été durcis grâce à un processus particulier afin de réduire le risque qu'ils soient brisés, mâchés ou écrasés.

La biodisponibilité orale de l'oxycodone se situe entre 60 % et 87 %. Dans le cadre des études pharmacocinétiques, l'état d'équilibre a été atteint dans les 36 heures suivant l'administration répétée d'**OxyNEO** à des sujets en bonne santé. L'oxycodone est métabolisée dans une grande mesure; elle est principalement éliminée dans l'urine sous forme de métabolites à l'état libre et conjugué. La demi-vie d'élimination apparente moyenne de l'oxycodone à la suite de l'administration de comprimés **OxyNEO** de 10 mg à 80 mg était de 5,1 à 7,1 heures.

Absorption : Environ 60 % à 87 % de la dose orale d'oxycodone atteint le compartiment central par rapport à une dose parentérale. Cette biodisponibilité élevée est due à une faible biotransformation hépatique présystémique ou à un métabolisme de premier passage hépatique peu marqué.

Évolution des concentrations plasmatiques d'oxycodone : On a établi la proportionnalité de la dose des teneurs de comprimés **OxyNEO** de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg pour les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et l'étendue de l'absorption (ASC) (voir le tableau n° 2). L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques d'oxycodone est atteint dans les 36 heures suivant le début de l'administration d'**OxyNEO**.

TABLEAU N° 2
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES (MOYENNE ± ÉCART-TYPE)

Régime	Forme posologique	ASC (ng·h/mL)*	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)
Dose unique†	10 mg	136 ± 37,3	11,5 ± 3,06	5,11 ± 1,05
	15 mg	196 ± 54,9	16,8 ± 4,91	4,59 ± 0,89
	20 mg	248 ± 61,1	22,7 ± 5,73	4,63 ± 1,03
	30 mg	377 ± 91,2	34,6 ± 7,43	4,61 ± 0,86
	40 mg	497 ± 133	47,4 ± 14,0	4,40 ± 0,95
	60 mg	705 ± 157	64,6 ± 15,2	4,15 ± 1,06
	80 mg	908 ± 190	87,1 ± 25,6	4,27 ± 1,12

* Dans les études portant sur une dose unique, l'ASC = ASC_{0-inf}

† Données obtenues chez des sujets qui recevaient de la naltrexone, qui peut renforcer l'absorption

Dans une série d'études de biodisponibilité par permutation à répartition aléatoire et à dose unique chez des sujets à jeun et nourris, **OxyNEO** s'est révélé être bioéquivalent à des doses équivalentes d'OxyContin^{MD}.

Effets des aliments : Dans des études contrôlées menées chez des volontaires en bonne santé, l'administration d'**OxyNEO** avec un repas à forte teneur en graisses a entraîné une augmentation de 1,3 à 1,5 fois la concentration plasmatique d'oxycodone, mais n'a eu aucun effet significatif sur le degré d'absorption de l'oxycodone.

Distribution : À la suite d'une administration intraveineuse, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) de l'oxycodone était 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 la section **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 glycoconjugaison 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.

Populations et pathologies particulières

Pédiatrie : OxyNEO n'a pas été étudié chez les enfants; son administration n'est pas indiquée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie : Les concentrations plasmatiques d'oxycodone augmentent d'environ 15 % chez les personnes âgées recevant OxyNEO.

Race : pas de données disponibles.

Insuffisance hépatique : les concentrations plasmatiques d'oxycodone doublent environ chez les patients atteints d'une cirrhose du foie.

Insuffisance rénale : les concentrations plasmatiques d'oxycodone augmentent de 50 % à 60 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Polymorphisme génétique : aucune donnée disponible.

Études sur l'abus de médicament

Une série d'études cliniques conçues pour étudier l'abus et l'utilisation abusive potentiels d'OxyNEO a été réalisée chez des utilisateurs non dépendants d'opiacés à des fins récréatives ou chez des volontaires en bonne santé. Les études comprenaient des mesures subjectives, comme une ÉVA du goût pour la drogue, et des mesures objectives, comme la pupillométrie. Dans l'ensemble, pour ces études, les résultats subjectifs obtenus étaient appuyés par des résultats similaires au niveau des mesures objectives. Ces études ont démontré i) une réduction du goût pour la drogue pour OxyNEO par rapport à une autre préparation à libération contrôlée à base d'oxycodone et ii) une tolérabilité réduite d'OxyNEO liée à une congestion nasale accrue et aux résidus dans la cavité intranasale avec la préparation OxyNEO lorsque les fragments de comprimés étaient administrés par voie intranasale.

La signification clinique de ces résultats n'a pas encore été établie. Il n'existe aucune preuve qu'OxyNEO présente un risque de dépendance réduit par rapport à d'autres préparations à libération contrôlée à base d'oxycodone.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRE DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques : Les comprimés **OxyNEO^{MD}** consistent en une matrice aux propriétés hydrogélifiantes (c'est-à-dire que les particules ou les comprimés entiers deviennent très visqueux (semblables au gel) dans l'eau). Les comprimés ont été durcis grâce à la TECHNOLOGIE DE RECRISTALLISATION PAR TRAITEMENT THERMIQUE (RTT)^{MC} et sont conçus pour résister à l'écrasement. Des essais sur différentes tailles de fragments de comprimés **OxyNEO** ont montré que certaines des propriétés de libération contrôlée étaient conservées (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Les comprimés **OxyNEO^{MD}** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 10 mg sont ronds, non sécables, blancs, biconvexes, portant l'impression « ON » d'un côté et le nombre 10 de l'autre.

Les comprimés **OxyNEO^{MD}** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 15 mg sont ronds, non sécables, gris, biconvexes, portant l'impression « ON » d'un côté et le nombre 15 de l'autre.

Les comprimés **OxyNEO^{MD}** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 20 mg sont ronds, non sécables, roses, biconvexes, portant l'impression « ON » d'un côté et le nombre 20 de l'autre.

Les comprimés **OxyNEO^{MD}** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 30 mg sont ronds, non sécables, bruns, biconvexes, portant l'impression « ON » d'un côté et le nombre 30 de l'autre.

Les comprimés **OxyNEO^{MD}** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 40 mg sont ronds, non sécables, jaunes, biconvexes, portant l'impression « ON » d'un côté et le nombre 40 de l'autre.

Les comprimés **OxyNEO^{MD}** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 60 mg sont ronds, non sécables, rouges, biconvexes, portant l'impression « ON » d'un côté et le nombre 60 de l'autre.

Les comprimés **OxyNEO^{MD}** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 80 mg sont ronds, non sécables, verts, biconvexes, portant l'impression « ON » d'un côté et le nombre 80 de l'autre.

Composition : Les comprimés **OxyNEO** de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg contiennent les ingrédients suivants :

Noyau : butylhydroxytoluène, polyoxyde d'éthylène et stéarate de magnésium

Pelliculage : hypromellose, polyéthylèneglycol 400, oxyde de titane. Les autres ingrédients du pelliculage propres à chaque teneur sont les suivants :

10 mg : hydroxypropylcellulose

15 mg : oxyde de fer rouge, jaune et noir

20 mg : polysorbate 80 et oxyde de fer rouge

30 mg : polysorbate 80, oxyde de fer rouge, jaune et noir

40 mg : polysorbate 80 et oxyde de fer jaune

60 mg : polysorbate 80, oxyde de fer rouge et noir

80 mg : hydroxypropylcellulose, oxyde de fer jaune et AS&C bleu n° 2 / laque d'aluminium
carmin d'indigo

Conditionnement : Toutes les teneurs sont conditionnées dans des flacons en plastique opaque de 60 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

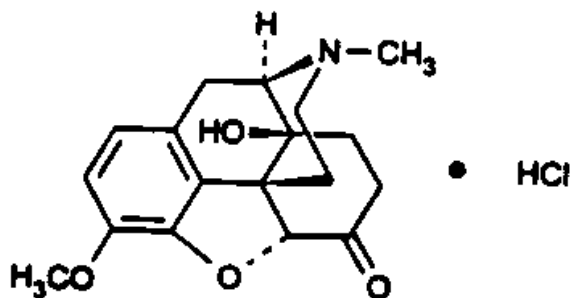
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate d'oxycodone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₈H₂₁NO₄•HCl 351,83

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : l'oxycodone est un dérivé semi-synthétique de la thébaïne, un alcaloïde d'opium naturel.

Aspect : poudre cristalline inodore de couleur blanche à blanchâtre.

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

Point de fusion : 218 ° - 223 °C.

ÉTUDES CLINIQUES

Les études menées sur des comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée (LC) et sur des comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération immédiate (LI) 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 les effets pharmacodynamiques. Dans un dosage analgésique à dose unique, l'effet de pointe de l'oxycodone à LC (20 mg et 30 mg) était plus marqué que celui observé avec 10 mg d'oxycodone à LC et était équivalent à celui de deux comprimés d'oxycodone (5 mg) plus acétaminophène (325 mg) ou de 15 mg d'oxycodone à libération immédiate, mais avec une durée d'action plus longue. Chez les patients atteints de douleurs liées à l'ostéoartrrose, l'oxycodone à LC à prendre toutes les 12 heures a été plus efficace qu'un placebo pour soulager la douleur et améliorer la qualité de vie, l'humeur et le sommeil. Chez les patients atteints de douleur cancéreuse, l'oxycodone à LC à prendre toutes les 12 heures a produit une analgésie équivalente à celle de l'oxycodone à LI administrée quatre fois par jour. Chez les patients souffrant de lombalgie, l'oxycodone à LC à prendre toutes les 12 heures était aussi efficace que l'oxycodone à LI administrée quatre fois par jour. Chez les patients atteints de douleurs neuropathiques, les études menées sur l'oxycodone à LC ont permis d'établir une analgésie importante sur le plan clinique, accompagnée d'avantages significatifs en matière de fonction, de qualité de vie et de sommeil, par rapport au placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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 comprennent l'analgésie, la somnolence, les sautes d'humeur, la dépression respiratoire, la suppression de la toux, la baisse de la motilité gastro-intestinale, les nausées, les vomissements et des altérations du système nerveux endocrinien et du système 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 sa faible affinité pour les récepteurs opiacés et sa puissante activité antinociceptive.

On a constaté que l'oxycodone est deux à quatre fois plus puissante que la morphine après une administration sous-cutanée et intrapéritonéale chez le rat. Dans le cadre des études cliniques portant sur les patients atteints de douleurs postopératoires aiguës, on a constaté que l'oxycodone était deux fois plus puissante que la morphine.

TOXICOLOGIE

Après administration sous-cutanée d'oxycodone à des souris, la DL_{50} a été de 275 mg/kg 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 le lapin, aucun effet toxique lié au médicament

n'a été détectable à la dose de 5 mg/kg. Des doses de 25 mg/kg, 75 mg/kg 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).

Tératogénicité : L'oxycodone n'a 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 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 aux 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 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 n'a observé au cours de l'étude aucun effet sur la génération F2 avec n'importe quelle dose.

Aucune étude adéquate et contrôlée de façon satisfaisante n'a été menée sur les femmes enceintes, ni aucune étude sur la fertilité ou les effets postnatals de l'exposition intra-utérine.

Mutagénicité : 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et avec activation 48 heures après une exposition à des doses allant jusqu'à 5 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$, et dans le test in vivo du micronoyau de la moelle osseuse chez la souris à des taux plasmatiques allant jusqu'à 48 $\mu\text{g}/\text{mL}$. On a obtenu des résultats mutagènes en présence de l'activation métabolique dans le test d'aberration chromosomique chez l'homme (à une dose supérieure ou égale à 1 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$) après 24 mais non 48 heures d'exposition et dans le dosage du lymphome de la souris à des doses de 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ou plus avec activation métabolique et à 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ou plus sans activation métabolique. Les données de ces tests indiquent que le risque génotoxique pour l'homme peut être qualifié de faible.

Cancérogénicité : On n'a pas mené d'études sur l'oxycodone chez les animaux 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 al. The routine analysis of breast milk for drugs of abuse in a clinical toxicology laboratory. *J Forensic Sci* 1994;39(1):207-14.
5. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. A randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-934.
6. Glare PA, Walsh TC. Dose-ranging study of oxycodone for chronic pain in advanced cancer. *J Clin Oncology* 1993;11:973-8.
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. Kaiko R, Benziger D, Cheng C, Hou Y, Grandy R. Clinical pharmacokinetics of controlled-release oxycodone in renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59(2):130 (PI-3).
10. Kaiko R, Lacouture P, Hopf K, Brown J, Goldenheim P. Analgesic onset and potency of oral controlled-release (CR) oxycodone and CR morphine. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59(2):130 (PI-4).
11. Kalso E., Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:639-46.
12. Leow KP, Smith MT, Williams B, Cramond T. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:487-95.

13. 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.
14. Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, Reder RF, Stanski DR. Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:747-56.
15. 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.
16. Pöyhiä R, Kalso E, Seppälä T. Pharmacodynamic interactions of oxycodone and amitriptyline in healthy volunteers. *Current Ther Res* 1992;51:739-49.
17. 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.
18. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-1841.
19. Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105: 71-8.
20. 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

^NOxyNEO^{MD}

Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée

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

Conservez OxyNEO 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'OxyNEO par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.

Veuillez lire ce document avant de commencer à prendre les comprimés à libération contrôlée OxyNEO. 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'OXYNEO?

- N'essayez pas de couper, de casser, de mâcher, de dissoudre ou d'écraser les comprimés OxyNEO avant de les avaler.
- Pour les avaler plus facilement, prenez les comprimés OxyNEO un à la fois avec suffisamment d'eau pour vous assurer d'avalier le comprimé immédiatement après l'avoir mis dans la bouche. Si vous avez de la difficulté à avaler ou si vous sentez une douleur après avoir pris OxyNEO, vous devez obtenir des soins médicaux immédiats.
- OxyNEO doit être avalé entier et ne doit pas être modifié, de quelque façon que ce soit. Si les comprimés sont modifiés, l'oxycodone pourrait être libérée trop rapidement. Cela peut mener à de graves problèmes respiratoires, qui peuvent être fatals. De graves troubles respiratoires, qui peuvent mettre la vie en danger, peuvent également 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
- OxyNEO ne doit pas être utilisé pour soulager les douleurs que vous ne ressentez que de temps à autre (« au besoin »).
- Prenez OxyNEO exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne prenez pas la concentration de 60 mg ou de 80 mg, ou une dose unique de 40 mg ou plus d'OxyNEO, à moins que vous ne tolériez les opioïdes. Votre médecin vous indiquera lorsque vous devenez tolérant aux opioïdes avec une certaine dose d'OxyNEO.
- Ne donnez jamais OxyNEO 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 OxyNEO dans un endroit sûr pour le protéger contre le vol.
- Lorsque vous n'utilisez plus OxyNEO, vous devez rapporter les comprimés restants à votre pharmacie, qui les éliminera.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

OxyNEO est un comprimé oral à libération contrôlée qui libère lentement l'oxycodone (un analgésique opiacé) sur une période de 12 heures, et nécessite une dose à toutes les 12 heures pour maîtriser votre douleur.

Ce qu'il fait :

L'oxycodone est un remède utilisé pour traiter la douleur modérée à intense nécessitant l'utilisation continue d'une préparation analgésique opiacée pendant plusieurs jours ou plus.

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 :

OxyNEO 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;
- **Vous ne devez pas prendre OxyNEO si vous avez de la difficulté à avaler ou si l'on a diagnostiqué chez vous un rétrécissement de l'œsophage;**
- 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 avez subi une chirurgie depuis moins de 12 à 24 heures et vous ne prenez pas d'OxyNEO juste avant la chirurgie;
- 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 vous avez pris au cours des deux dernières semaines, un médicament inhibiteur de la monoamine oxydase (par exemple, le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranilcypromine, le moclobémide ou la sélégiline);
- Vous êtes enceinte, en travail, ou si vous allaitez.

Les personnes de moins de 18 ans ne devraient pas prendre de comprimés OxyNEO.

L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate d'oxycodone

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés à libération contrôlée OxyNEO : butyl hydroxytoluène, hydroxypropylméthyl cellulose (hypromellose), stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol (Macrogol 400), polyéthylène oxyde, dioxyde de silicium, dioxyde de titane. En outre, le revêtement du comprimé contient les ingrédients suivants :

10 mg – hydroxypropylcellulose

15 mg – oxyde de fer

20 mg, 30 mg, 40 mg et 60 mg – polysorbate 80 et oxyde de fer

80 mg – hydroxypropylcellulose, oxyde de fer et AD&C bleu n° 2, laque d'aluminium [carmin d'indigo].

Les formes posologiques sont :

Comprimés à libération contrôlée OxyNEO : 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les comprimés OxyNEO sont conçus pour agir correctement sur une période de 12 heures lorsqu'ils sont avalés entiers. Les comprimés ont été durcis grâce à un processus particulier afin de réduire le risque qu'ils soient brisés, mâchés ou écrasés. Si un comprimé est coupé, brisé, écrasé, dissous ou mâché, la dose complète de 12 heures sera absorbée rapidement dans votre organisme. Cela peut être dangereux, pouvant causer des problèmes graves comme un surdosage, qui peut être mortel.

Pour les avaler plus facilement, prenez les comprimés OxyNEO un à la fois avec suffisamment d'eau pour vous assurer d'avalier le comprimé immédiatement après l'avoir mis dans la bouche. Si vous avez de la difficulté à avaler ou si vous sentez une douleur après avoir pris OxyNEO, vous devez obtenir des soins médicaux immédiats. Vous ne devez pas prendre OxyNEO si vous avez de la difficulté à avaler ou si l'on a diagnostiqué chez vous un rétrécissement de l'œsophage.

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

AVANT de prendre OxyNEO, 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 de déglutition ou troubles du tube digestif, 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. OxyNEO passera dans le lait maternel et fera du tort au bébé. OxyNEO ne doit pas être utilisé par les patientes 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 OxyNEO.

Vous devriez prendre les précautions suivantes pendant que vous prenez les comprimés OxyNEO :

- Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez OxyNEO, 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'OxyNEO 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 **OxyNEO**. Les patients qui ont pris **OxyNEO** pendant un certain temps peuvent développer une dépendance physique, et ne devraient pas arrêter brusquement de le prendre. Voir la section '**Arrêt**' de ce dépliant.

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 **OxyNEO** si vous prenez présentement (ou avez récemment arrêté de prendre) l'un des remèdes appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex., le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranlylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline).

Les médicaments qui peuvent interagir avec **OxyNEO** sont les suivants :

- L'alcool ou d'autres sédatifs 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

Les comprimés OxyNEO doivent être avalés entiers et ne devraient pas être coupés, ni brisés, ni mâchés, ni dissous, ni écrasés, puisque cela peut mener à la libération et à l'absorption d'une dose excessive d'oxycodone, ce qui peut vous faire beaucoup de tort.

Pour réduire la possibilité de s'étouffer avec les comprimés ou d'avoir de la peine à les avaler :

- **Les comprimés OxyNEO doivent être pris un à la fois;**
- **Ne pré-trempez pas le comprimé, ne le léchez pas ou ne le mouillez pas avant de le mettre dans la bouche;**

- **Prenez chaque comprimé avec suffisamment d'eau pour pouvoir l'avaler immédiatement après l'avoir mis dans la bouche.**

Ne pas administrer OxyNEO par voie naso-gastrique, gastrique ou par le biais d'autres sondes d'alimentation, car cela pourrait obstruer les sondes d'alimentation.

OxyNEO n'est pas recommandé pour l'administration rectale.

Dose habituelle :

Prenez la dose prescrite par votre médecin. Les comprimés **OxyNEO** devraient être pris régulièrement aux 12 heures avec un verre d'eau.

OxyNEO peut être pris avec ou sans aliments.

Votre dose d'OxyNEO 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'**OxyNEO**. Assurez-vous d'utiliser **OxyNEO** seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Arrêt :

Après avoir arrêté de prendre **OxyNEO** vous devriez rapporter les comprimés inutilisés à votre pharmacien pour être 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, étournements, tremblements ou frissons, crampes d'estomac, tachycardie, troubles du sommeil, augmentation inhabituelle de la transpiration, fièvre inexpliquée, faiblesse et bâillements.

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

Renouvellement d'OxyNEO :

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre médecin chaque fois que vous avez besoin d'autre **OxyNEO**. 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), des étourdissements, de la confusion ou une somnolence extrême. En cas de surdose d'**OxyNEO**, 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 manquée :

Il est très important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez d'en prendre une, prenez-la dès que possible. Cependant, si le moment de prendre la dose suivante est presque venu, ne prenez pas la dose oubliée. 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 **OxyNEO**, 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 émollient fécal pour vous aider à soulager la constipation pendant que vous prenez **OxyNEO**.

Si vous éprouvez des symptômes liés à une difficulté à respirer, comme une oppression thoracique, un sifflement, des évanouissements ou un battement cardiaque rapide, demandez immédiatement à obtenir des soins médicaux.

On a 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 **OxyNEO**, contactez votre médecin ou votre pharmacien.*

COMMENT LE CONSERVER

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

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

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

Conserver **OxyNEO** sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants. Une ingestion accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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 :** www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- **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
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 MedEffect^{MC} Canada à : www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion 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 **OxyNEO**. 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>

ou en communiquant avec le fabricant, Purdue Pharma, au : 1-800-387-4501.

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 28 octobre 2011

^{MD}Purdue Pharma, propriétaire de la marque déposée **OxyNEO**.