

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^N**Targin**[®]

Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et
de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée

10/5 mg, 20/10 mg et 40/20 mg

Analgésique opioïde et antagoniste opioïde

Purdue Pharma
575, cour Granit
Pickering (Ontario)
L1W 3W8

DATE DE PRÉPARATION :
15 décembre 2009

DATE DE RÉVISION :
20 janvier 2011

Numéro de contrôle de la présentation : 136982

[®] Purdue Pharma est propriétaire de la marque déposée Targin

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DES SOINS DE SANTÉ..3	
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....27	
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	38
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES	41
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR43	

N^oTargin[®]

Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et
de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée

Analgésique opioïde et antagoniste opioïde

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et dosage	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimés à libération contrôlée 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone et 5 mg de chlorhydrate de naloxone 20 mg de chlorhydrate d'oxycodone et 10 mg de chlorhydrate de naloxone 40 mg de chlorhydrate d'oxycodone et 20 mg de chlorhydrate de naloxone	Éthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, povidone K30, alcool stéarylique, talc, dioxyde de titane Le revêtement des comprimés de 20/10 mg et de 40/20 mg contient également de l'oxyde de fer

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Targin[®] (chlorhydrate d'oxycodone et chlorhydrate de naloxone) est un comprimé à libération contrôlée dont l'effet thérapeutique est double. La composante d'oxycodone dans **Targin** est indiquée pour le soulagement des douleurs modérées à intenses chez les adultes qui nécessitent une analgésie opioïde continue pendant plusieurs jours. La composante de naloxone dans **Targin** est indiquée pour le soulagement de la constipation causée par les opioïdes.

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.

La posologie doit être ajustée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité de chaque patient.

Pédiatrie (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

Targin® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) est contre-indiqué :

- Chez les patients hypersensibles aux principes actifs (oxycodone ou naloxone), aux autres analgésiques opioïdes ou à tout ingrédient de la préparation. Consultez la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour obtenir la liste complète des ingrédients.
- Chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique ou que l'on soupçonne d'en être atteints (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).
- L'administration par voie rectale est contre-indiquée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Chez les patients que l'on soupçonne d'être atteints d'abdomen aigu (par exemple, une appendicite ou une pancréatite aiguës).
- 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 de la douleur aiguë, notamment à l'occasion de chirurgies ambulatoires.
- Pour la prise en charge des douleurs périopératoires.
- Chez les patients souffrant d'asthme aigu, de syndrome obstructif et d'état de mal asthmatique.
- Chez les patients souffrant de dépression respiratoire grave, d'une élévation de la concentration 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.
- Chez les patients dépendants des opioïdes, ou dans le contexte d'une cure de désintoxication aux narcotiques.
- Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave (catégories B et C de la classification de Child-Pugh).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Targin[®] (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) doit être avalé entier. La prise de comprimés Targin brisés, mâchés, dissous ou écrasés pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement fatale d'oxycodone.

Targin ne doit pas être administré par voie rectale en raison de l'augmentation potentielle de la disponibilité systémique de la naloxone par cette voie d'administration et du potentiel d'apparition de graves effets de sevrage (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Les comprimés Targin de 40/20 mg ne doivent être administrés qu'à des patients qui tolèrent les opioïdes (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 fatale lorsqu'elles sont administrées à des patients qui ne tolèrent pas les effets de dépression respiratoire des opioïdes (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les patients à qui Targin est prescrit ne doivent donner Targin à personne d'autre, car une telle consommation inappropriée peut entraîner de graves conséquences médicales, dont le décès.

Il ne faut pas administrer Targin aux patients souffrant de constipation si cette dernière n'est pas liée à la consommation d'opioïdes.

Il faut avertir les patients de ne pas boire d'alcool pendant qu'ils prennent **Targin**, car cela pourrait augmenter les risques d'apparition d'effets secondaires dangereux.

Il n'existe aucune expérience clinique de ce médicament chez les patients atteints d'un cancer associé à une carcinomatose péritonéale ou à un syndrome sub-occlusif aux stades avancés des cancers digestifs et pelviens. Par conséquent, l'administration de **Targin** chez cette population n'est pas indiquée.

Troubles gastrointestinaux

Les effets possibles de la naloxone comprennent la diarrhée. En cas de diarrhée grave ou persistante apparaissant au cours du traitement et durant plus de trois jours, il faut conseiller au patient de prendre contact avec son médecin.

Surconsommation des préparations opiacées

En cas de surconsommation de **Targin** par voie parentérale, intranasale ou rectale par des personnes dépendantes des agonistes opioïdes, on peut s'attendre à l'apparition de symptômes de sevrage marqués – en raison des caractéristiques antagonistes systémiques du récepteur opioïde que présente la naloxone par ces voies d'administration – ou à l'intensification des symptômes de sevrage déjà présents.

Targin consiste en une double matrice polymère destinée à l'administration orale uniquement. La surconsommation peut mener à la surdose et au décès. Ce risque augmente lorsque les comprimés sont écrasés, dissous, brisés ou mâchés, ainsi qu'en cas de consommation concomitante d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC. En cas de surconsommation par voie parentérale, les excipients du comprimé, en particulier le talc, entraîneront probablement une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires et une augmentation du risque d'endocardite et de lésion valvulaire.

Dépendance et tolérance

Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique peuvent se développer avec l'administration répétée de **Targin**; il y a également un risque de développer une dépendance psychologique. Les comprimés **Targin** doivent donc être prescrits et manipulés avec la précaution qu'exige tout médicament qui présente un risque de surconsommation.

La surconsommation et la toxicomanie diffèrent de la dépendance physique et de la tolérance. En outre, la surconsommation d'opioïdes peut survenir en l'absence d'une vraie toxicomanie; elle est caractérisée par une utilisation abusive à des fins non médicales, souvent en association avec d'autres substances psychoactives.

La tolérance, tout comme la dépendance physique, peut apparaître lors de l'administration répétée d'opioïdes, et ne constitue pas en elle-même un signe de trouble de la toxicomanie ou de surconsommation.

Les préoccupations liées à la surconsommation, à la toxicomanie et au détournement des médicaments ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur. On a signalé que le développement d'une toxicomanie aux analgésiques opioïdes 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 opioïdes comme l'oxycodone doivent être administrés avec une précaution particulière chez les patients qui présentent des antécédents de surconsommation d'alcool et de médicaments. La surconsommation de médicaments ne pose généralement aucun problème chez les patients présentant des douleurs et auxquels un opioïde est indiqué. Des symptômes de sevrage peuvent se présenter après l'interruption soudaine de la thérapie ou lors de l'administration d'un antagoniste opioïde.

Les patients sous traitement prolongé devraient être sevrés progressivement si le médicament n'est plus requis pour la maîtrise de la douleur.

Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme

Targin est un produit mixte agoniste et antagoniste, dont l'utilisation n'a pas été approuvée pour la prise en charge des troubles de la toxicomanie.

Troubles neurologiques

Interaction avec d'autres dépresseurs du système nerveux central :

L'oxycodone doit être utilisée avec prudence et à doses réduites au cours de l'administration concomitante d'autres opioïdes analgésiques, d'anesthésiants généraux, de phénothiazines et d'autres tranquillisants, de sédatif-hypnotiques, d'antidépresseurs tricycliques et de dépresseurs du SNC, y compris l'alcool. La dépression respiratoire, l'hypotension et une sédation profonde ou le coma peuvent en résulter.

Une douleur grave antagonise les actions subjectives et respiratoires des analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, de tels effets peuvent se manifester rapidement. Les patients qui sont censés subir une cordotomie ou toute autre interruption des voies de nociception ne doivent pas recevoir **Targin** dans les vingt-quatre heures de la procédure.

Traumatisme crânien :

Les effets de dépression respiratoire causés par l'oxycodone et sa capacité d'élévation de la pression du liquide céphalorachidien risquent d'être grandement accrus en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée à cause d'un traumatisme. En outre, l'oxycodone peut provoquer de la confusion, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique des patients atteints d'un traumatisme crânien. Chez de tels patients, l'oxycodone ne doit être utilisée qu'avec une prudence extrême, et seulement si son administration est jugée essentielle.

Effets de sevrage :

Des symptômes de sevrage peuvent se présenter après l'interruption soudaine de la thérapie. Ces symptômes peuvent comprendre les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, les éternuements, le nez qui coule, les tremblements, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la sudation, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements.

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 chez les patients traités de façon appropriée aux analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif.

Troubles cardiovasculaires

Targin doit être administré avec précaution chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires préexistants.

L'administration d'oxycodone peut produire une hypotension grave chez les patients dont l'aptitude à maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par la réduction de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines ou certains anesthésiants. L'oxycodone peut provoquer une hypotension orthostatique chez les patients ambulatoires. L'oxycodone, comme tous les analgésiques opioïdes de type morphinique, doit être administrée avec précaution chez les patients sous choc circulatoire, car la vasodilatation causée par le médicament peut encore réduire le débit cardiaque et la tension artérielle.

Dépression respiratoire

L'oxycodone doit être utilisée avec une extrême précaution chez les patients qui présentent une baisse importante de la réserve respiratoire, une dépression respiratoire préexistante, une hypoxie ou une hypercapnie. Ces patients sont souvent moins sensibles aux effets stimulateurs du dioxyde de carbone (CO₂) sur le centre respiratoire, et les effets de dépression respiratoire produits par l'oxycodone risquent de réduire la pulsion respiratoire jusqu'à l'apnée.

Utilisation préopératoire et postopératoire

Targin est contre-indiqué pour l'usage périopératif dans les vingt-quatre heures précédant ou suivant une intervention chirurgicale. Targin n'est pas indiqué pour le soulagement des douleurs dans la période postopératoire si la douleur est légère ou s'il est prévu qu'elle sera de courte durée. Les patients qui doivent subir une cordotomie ou toute autre intervention de soulagement de la douleur ne doivent pas être traités par **Targin** dans les vingt-quatre heures précédant ou suivant l'intervention. Par la suite, si le traitement par **Targin** est poursuivi après que le patient s'est rétabli lors de la période postopératoire, une nouvelle dose devrait lui être administrée en fonction de l'intensité de sa douleur.

Déficience psychomotrice

Targin 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. Les patients qui prennent **Targin** ne doivent ni conduire, ni faire fonctionner des machines dangereuses, à moins qu'ils ne tolèrent bien les effets du médicament. Il convient également de mettre les patients en garde contre les effets combinés de **Targin** avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris les autres opioïdes, les phénothiazines, les nooleptiques et l'alcool.

Renseignements à transmettre aux patients par les médecins

Une fiche de renseignements doit être fournie au patient au moment de lui remettre les comprimés **Targin**.

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

1. Les patients doivent savoir que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris des enfants) peut entraîner des conséquences graves, voire fatales.
2. Les patients doivent savoir que **Targin** contient de l'oxycodone, un médicament analgésique opioïde.
3. Les patients doivent savoir que **Targin** ne doit être pris que selon les consignes du médecin. Il ne faut pas ajuster la dose de **Targin** sans avoir consulté un médecin.
4. **Targin** doit être avalé entier (il ne faut pas le briser, le mâcher, le dissoudre ou l'écraser), en raison du risque de surdose mortelle à l'oxycodone.

5. Les patients doivent être avertis de ne pas administrer **Targin** par voie rectale, car de graves effets de sevrage pourraient se produire.
6. Les effets possibles de la naloxone comprennent la diarrhée. Il est recommandé aux patients de prendre contact avec leur médecin en cas de diarrhée grave ou persistante.
7. Il est recommandé aux patients de signaler les épisodes de douleurs paroxystiques et les effets indésirables survenus au cours du traitement. Il est essentiel d'individualiser la posologie afin d'utiliser ce médicament de façon optimale.
8. Les patients ne doivent pas combiner **Targin** avec la consommation d'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.
9. Il est recommandé aux patients de consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils prennent ou s'ils prévoient prendre d'autres médicaments en association avec **Targin**.
10. Les patients doivent être avertis que, s'ils sont traités à **Targin** et qu'une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de **Targin** plutôt que de la supprimer soudainement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage.
11. Les patients doivent être avertis des effets indésirables les plus courants qui peuvent survenir avec la prise de **Targin** : les nausées, la constipation, la diarrhée, l'hyperhidrose, la fatigue, les vomissements, la céphalée et les étourdissements.
12. Les patients doivent être avertis que **Targin** 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). Il est recommandé aux patients qui commencent à prendre **Targin** ou dont la dose a été ajustée de ne pas conduire de véhicule et de ne pas faire fonctionner de machine, à moins de tolérer les effets de **Targin**.
13. Les patients doivent être avertis du potentiel inhérent de surconsommation de médicaments de **Targin**. Il faut protéger le médicament du vol ou de l'utilisation abusive.
14. Les patients doivent savoir que **Targin** ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.
15. Les patients doivent savoir que **Targin** 40/20 mg ne doit être administré qu'aux patients qui tolèrent l'effet de doses équivalentes d'oxycodone.

16. Il est recommandé 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 **Targin**. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre **Targin**.
17. Les patients doivent savoir que les restes de la matrice vide du comprimé risquent de passer dans les selles, et que cela ne devrait pas les préoccuper, puisque le médicament analgésique, c'est-à-dire l'oxycodone, a déjà été libéré.

Populations spéciales

Groupes spéciaux à risque :

On doit administrer l'oxycodone avec précaution et à doses réduites aux patients âgés ou fragilisés, aux patients atteints de la maladie d'Addison, de lithiase biliaire, d'hypothyroïdie, de psychose toxique, de pancréatite, d'hypertrophie prostatique ou de rétrécissement de l'urètre.

Femmes qui allaitent :

L'oxycodone passe dans le lait maternel. On ignore si la naloxone est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que l'innocuité de **Targin** chez les nourrissons et les nouveaux-nés n'a pas été étudiée, l'administration de **Targin** est contre-indiquée chez les mères qui allaitent.

Grossesse, travail et accouchement :

L'oxycodone et la naloxone passent dans le placenta. L'administration de **Targin** est contre-indiquée au cours de la grossesse, du travail et de l'accouchement, en raison de l'affaiblissement de la contractilité utérine et du risque de dépression respiratoire néonatale. Il n'existe aucune donnée adéquate concernant l'utilisation de **Targin** chez les femmes enceintes ou pendant la naissance. Aucune étude expérimentale sur les animaux n'a été effectuée au sujet de l'association d'oxycodone et de naloxone. Bien que les études sur la reproduction animale n'aient révélé aucun signe de dommages au fœtus qui seraient causés par l'oxycodone, son innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie. L'administration d'oxycodone à long terme au cours de la grossesse peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

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 par la plus faible, 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. La posologie doit ensuite être ajustée à la dose de **Targin** la plus faible qui permette d'atteindre les objectifs globaux du traitement, à savoir un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets secondaires tolérables.

Pédiatrie (< 18 ans) :

Targin n'a pas été étudié chez les enfants, et son administration n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de **Targin** chez les enfants n'ont pas été établies.

Insuffisance hépatique :

Un essai clinique a démontré que les concentrations plasmatiques d'oxycodone et de naloxone sont élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Les concentrations de naloxone étaient affectées dans une plus grande mesure que les concentrations d'oxycodone (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacocinétique**). La pertinence clinique de ce phénomène est en cours d'investigation.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de **Targin** aux patients atteints d'une légère insuffisance hépatique.

Targin est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée et grave (voir la section **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance rénale :

Un essai clinique a démontré que les concentrations plasmatiques d'oxycodone et de naloxone sont élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacocinétique**). Les concentrations de naloxone étaient modifiées dans une plus grande mesure que les concentrations d'oxycodone. Les concentrations plasmatiques obtenues chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée et grave sont comparables à celles qui ont été obtenues chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. La pertinence clinique de ce phénomène est en cours d'investigation; cependant, il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de **Targin** aux patients atteints d'insuffisance rénale.

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

Les données « in vitro » indiquent qu'en présence d'alcool à des concentrations atteignant jusqu'à 40 %, les caractéristiques de libération contrôlée de la préparation de **Targin** étaient maintenues; on n'a observé aucune dégradation du mécanisme de libération contrôlée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés ne reflètent pas nécessairement la réalité; il ne faut pas non plus les comparer aux taux observés au cours d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables observés au cours des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables liés à un médicament et les taux approximatifs.

Le programme clinique pivot précédant la mise sur le marché de **Targin**[®] (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone) comprenait l'exposition de 520 patients au médicament. Un résumé des effets indésirables survenus à un taux d'incidence d'au moins 1 % figure ci-après. Il comprend tous les effets indésirables, qu'ils soient considérés par l'expert clinique comme étant liés au médicament à l'étude ou non (voir la section **ESSAIS**

CLINIQUES pour obtenir les détails méthodologiques des essais). La nausée était l'effet indésirable le plus courant chez les patients qui prenaient **Targin**. La nausée est un effet communément associé à d'autres médicaments présentant une activité agoniste opioïde, et elle a tendance à diminuer avec le temps. On a également observé, lors du traitement par **Targin**, d'autres effets indésirables, dont notamment la constipation, la diarrhée, la fatigue, la céphalée et l'hyperhidrose, souvent observés avec d'autres médicaments à l'activité agoniste opioïde.

Le résumé suivant (tableau n° 1) comprend tous les effets indésirables survenus chez les patients qui ont reçu **Targin**, de l'oxycodone en libération contrôlée ou un placebo.

TABLEAU N° 1
Effets indésirables signalés lors d'essais cliniques pivots (≥ 1 %)
– OXN3401, 038-001, OXN3001 et OXN3006

	% des patients recevant Targin n = 520	% des patients recevant de l'oxycodone à libération contrôlée n = 446	% de patients recevant un placebo* n = 235
Troubles de l'oreille et de la cochlée			
Vertige	1,7	1,8	5,1
Troubles gastro-intestinaux			
Douleur abdominale	3,3	2,7	3,8
Douleur abdominale supérieure	1,9	2,7	2,1
Constipation	6,5	10,5	8,9
Diarrhée	6,2	5,4	6,0
Sécheresse buccale	2,5	1,6	2,1
Dyspepsie	1,4	3,4	3,0
Flatulence	1,2	0,5	0,9
Nausées	12,3	14,8	14,9
Vomissements	5,4	5,6	6,0
Troubles d'ordre général et troubles à la zone d'administration			
Asthénie	1,4	0,0	0,9
Frissons	1,2	0,7	0,9
Syndrome de sevrage	0,2	1,4	0,4
Fatigue	5,4	5,8	4,3
Malaise	0,2	0,7	1,7
Œdème périphérique	1,7	1,8	0,0
Douleur	2,3	1,6	2,1
Pyrexie	0,4	0,0	1,3
Infections et infestations			
Bronchite	1,5	1,1	0,0
Cystite	0,2	1,4	1,3
Gastroentérite	1,9	2,2	0,0
Grippe	1,2	1,6	0,4
Nasopharyngite	2,9	4,7	4,3

	% des patients recevant Targin n = 520	% des patients recevant de l'oxycodone à libération contrôlée n = 446	% de patients recevant un placebo* n = 235
Sinusite	1,2	0,0	0,0
Infection des voies respiratoires supérieures	0,0	1,6	0,0
Infection urinaire	3,5	2,2	1,3
Infection virale	1,5	1,4	1,3
Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales			
Contusion	0,0	0,2	1,7
Investigations			
Augmentation du taux de cholestérol dans le sang	0,0	0,0	1,7
Augmentation du taux de glycémie	1,9	0,2	0,4
Augmentation du taux de triglycérides dans le sang	0,6	2,0	1,7
Augmentation du taux d'acide urique dans le sang	0,2	0,2	2,6
Augmentation de la gamma- glutamyltransférase	0,6	1,1	0,4
Diminution de la numération lymphocytaire	0,0	0,2	1,3
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Anorexie	0,8	1,1	0,9
Perte d'appétit	0,6	0,2	1,3
Hyperglycémie	1,2	1,4	0,0
Hyperlipidémie	1,2	0,2	0,0
Hypertriglycémie	1,4	0,2	1,3
Hyperuricémie	1,2	1,1	0,0
Troubles musculosquelettiques et troubles du tissu conjonctif			
Arthralgie	1,5	2,2	2,1
Douleur dorsale	3,3	2,5	0,0
Douleur dans la nuque	0,0	1,4	0,0
Ostéoarthrose	1,2	1,6	0,0
Douleurs dans les extrémités	1,5	1,1	0,0
Troubles du système nerveux			
Étourdissements	4,2	8,1	4,3
Céphalée	6,2	6,3	9,8
Migraine	1,4	0,2	0,4
Sciatique	1,5	0,0	0,0
Somnolence	1,2	1,1	0,0
Tremblements	1,0	1,1	0,4
Troubles psychiatriques			
Dépression	1,9	2,5	0,0
Insomnie	2,1	2,5	3,4

	% des patients recevant Targin n = 520	% des patients recevant de l'oxycodone à libération contrôlée n = 446	% de patients recevant un placebo* n = 235
Nervosité	0,6	0,0	1,3
Agitation	0,8	0,2	2,6
Troubles du sommeil	0,6	0,2	1,7
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Hyperhidrose	6,5	4,3	6,4
Prurit	2,9	4,0	3,0
Éruption cutanée	1,2	0,5	0,0
Troubles vasculaires			
Bouffées de chaleur	1,0	2,0	0,9
Hypertension	0,6	1,4	1,7

* Dans le contexte des essais cliniques pivots, les patients recevant le placebo ont reçu de l'oxycodone à libération immédiate ou une association de préparations contenant 30 mg de codéine à titre de médicaments de secours.

Les autres effets indésirables moins communs (< 1 %) signalés et considérés comme étant liés d'une quelconque manière à **Targin** au cours des essais cliniques randomisés pivots sont résumés ci-après.

Troubles cardiaques : angine de poitrine, premier degré du bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche droit, palpitations.

Troubles de l'oreille et de la cochlée : obstruction du conduit auditif par du cérumen, surdité unilatérale, acouphène.

Troubles oculaires : kératoconjonctivite sèche, augmentation du larmolement, photopsie, vision floue, troubles de la vue.

Troubles gastro-intestinaux : ballonnement abdominal, douleur abdominale inférieure, gêne anale, fissure anale, aptyalisme, diverticule intestinal, intoxication alimentaire, trouble gastrique, gastrite, hémorragie gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, glossite, parodontite.

Troubles d'ordre général et troubles à la zone d'administration : douleur thoracique, sentiment de froid, affection pseudo-grippale, œdème localisé, trouble des muqueuses, douleur thoracique non cardiaque, enflure.

Troubles hépatobiliaires : obstruction du canal cholédoque, lithiase biliaire.

Infections et infestations : candidose, cellulite, furoncle, otite externe, pneumonie, rhinite.

Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales : surdose accidentelle, toxicité du médicament, chute, entorse articulaire, entorse musculaire, lacération de la peau.

Investigations : augmentation du taux de transaminase glutamique pyruvique, augmentation du taux de bilirubine dans le sang, augmentation du taux de lactico-déshydrogénase dans le sang, diminution du taux de phosphore dans le sang, diminution de la tension artérielle, augmentation de la tension artérielle, modification de l'électrocardiogramme, diminution du taux d'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine, élévation du rythme cardiaque, augmentation des enzymes hépatiques, test de la fonction hépatique anormal, diminution de la numération plaquettaire, diminution de la numération des érythrocytes, perte de poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : goutte, hyponatrémie.

Troubles musculosquelettiques et troubles du tissu conjonctif : arthrite goutteuse, enflure des articulations, spasmes musculaires, contraction musculaire, douleur thoracique musculosquelettique, raideur musculosquelettique, myalgie, douleur dans la nuque, polyarthrite, douleur dans les épaules, ténosynovite.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : lipome.

Troubles du système nerveux : trouble de l'équilibre, perturbation de l'attention, dysgueusie, grand mal, affaiblissement de la mémoire, trouble du système nerveux, blocage neuromusculaire, neuropathie multiple, mauvaise qualité de sommeil, syndrome des jambes sans repos, stupeur, céphalée de tension.

Troubles psychiatriques : rêves étranges, anxiété, état de confusion, humeur dépressive, désorientation, irritabilité, perte de libido, pensées négatives, attaques de panique, phobie sociale, sommeil profond.

Troubles rénaux et urinaires : pollakiurie, douleurs rénales, incontinence.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : dysménorrhée, hémorragie vaginale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, dyspnée, dyspnée d'effort, épistaxis, hémoptysie, bâillements.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : eczéma, exanthème, sueurs nocturnes, prurit généralisé, éruption cutanée, réaction cutanée, dermatite de stase.

Troubles vasculaires : crise hypertensive, hypotension, refroidissement des extrémités, thrombophlébite superficielle, thrombose.

Effets indésirables du médicament observés après le lancement sur le marché

Dans le cadre d'une étude ouverte observationnelle prospective sans intervention de deux ans (étude 9002) effectuée en Europe, 7836 patients atteints de douleurs graves pendant au moins quatre mois ont reçu **Targin** et ont fait l'objet d'une surveillance de quatre semaines. Environ

25 % des patients (n = 1963) n'avaient jamais reçu d'opioïdes; les autres 5849 patients avaient été auparavant traités aux opioïdes. Les effets indésirables du médicament les plus fréquemment signalés dans la population totale étaient la nausée (3,1 %), la constipation (3,1 %), les étourdissements (2,4 %), le ballonnement abdominal (1,9 %), la diarrhée (1,9 %), la douleur abdominale (1,4 %), les vomissements (1,1 %) et les selles irrégulières (1,1 %). Tous ces effets indésirables correspondent au profil des effets indésirables escomptés de la classe de médicament des analgésiques opioïdes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interaction avec les dépresseurs du système nerveux central (SNC)

Targin[®] (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) doit être administré avec précaution; 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, de l'alcool, d'autres opioïdes, des sédatifs, des hypnotiques, des antidépresseurs, des somnifères, des phénothiazines, des neuroleptiques, des antihistaminiques et des antiémétiques), de la pyrazolidone et des bêtabloquants, car ils peuvent renforcer l'effet dépresseur sur le SNC (par exemple, la dépression respiratoire) de **Targin**.

Interactions médicamenteuses entre médicaments

Aucune étude sur les interactions n'a été effectuée concernant **Targin**.

Administration conjointement avec des opioïdes à activité mixte agoniste/antagoniste

Les analgésiques opioïdes à activité mixte agoniste/antagoniste (c'est-à-dire la pentazocine, nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine) doivent être administrés avec précaution chez les patients qui ont reçu ou qui reçoivent un traitement à un analgésique opioïde agoniste pur du récepteur μ , comme l'oxycodone que contient **Targin**. Dans cette situation, les analgésiques à activité mixte agoniste/antagoniste peuvent réduire l'effet analgésique de l'oxycodone et peuvent précipiter l'apparition de symptômes de sevrage chez ces patients.

Médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450

Les études de métabolisme in vitro indiquent qu'aucune interaction pertinente sur le plan clinique n'est à prévoir entre l'oxycodone et la naloxone. À des concentrations thérapeutiques, on ne prévoit pas que **Targin** entraîne des interactions pertinentes sur le plan clinique avec l'administration concomitante d'autres médicaments métabolisés par les isomères du CYP CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1. L'oxycodone est en partie métabolisée par le CYP3A4; par conséquent, il convient d'user de prudence lors de l'administration de **Targin** conjointement avec des inhibiteurs ou avec des inducteurs du CYP3A4. En outre, la probabilité des interactions pertinentes sur le plan clinique entre l'acétaminophène ou l'acide acétylsalicylique et l'association d'oxycodone et de naloxone en concentrations thérapeutiques est minime.

Inhibiteurs de la MAO

Les IMAO intensifient les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut entraîner de l'anxiété, de la confusion et une dépression respiratoire. **Targin** 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 dérivés de la coumarine

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

Interactions entre le médicament et les produits à base de plantes médicinales

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

Interactions entre le médicament et les tests en laboratoire

Les interactions avec les tests en laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Facteurs à prendre en considération en matière de posologie

Targin[®] (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) doit être avalé entier. La prise de comprimés **Targin** brisés, mâchés, dissous ou écrasés pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement fatale d'oxycodone.

Les patients qui prennent actuellement de l'oxycodone administrée par voie orale peuvent passer à une dose de Targin équivalente à la dose d'oxycodone qu'ils prennent. Pour la conversion à partir d'autres opioïdes ou préparations opioïdes, les patients doivent commencer avec le dosage de Targin le plus faible; il convient de leur prescrire des médicaments de secours adéquats, et d'adapter la posologie afin d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets secondaires tolérables. Les doses de Targin doivent être individualisées et évaluées à intervalles réguliers.

Les comprimés Targin de 40/20 mg ne doivent être administrés qu'à des patients qui tolèrent les opioïdes. 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 fatale lorsqu'elles sont administrées à des patients qui ne tolèrent pas les effets de dépression respiratoire des opioïdes à des doses équivalentes (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).**

L'administration de Targin par voie rectale est contre-indiquée (voir la section **CONTRE-INDICATIONS).**

Targin est contre-indiqué pour l'usage périopératif, dans les vingt-quatre heures précédant ou suivant une intervention chirurgicale. Targin n'est pas indiqué pour le soulagement des

douleurs dans la période postopératoire si la douleur est légère ou s'il est prévu qu'elle sera de courte durée. Les patients qui doivent subir une cordotomie ou toute autre intervention de soulagement de la douleur ne doivent pas être traités à **Targin** dans les vingt-quatre heures précédant ou suivant l'intervention. Par la suite, si le traitement à **Targin** est poursuivi après que le patient s'est rétabli lors de la période postopératoire, une nouvelle dose doit lui être administrée en fonction de l'intensité de sa douleur.

Dans les études portant sur l'état stationnaire, l'efficacité analgésique de **Targin** est équivalente à celle de la préparation d'oxycodone à libération contrôlée OxyContin[®]. Dans les études cliniques sur le **Targin**, seuls les patients qui avaient auparavant été traités à l'oxycodone sont passés à **Targin**. Jusqu'à ce jour, aucune expérience clinique n'évalue le passage d'autres analgésiques à **Targin**.

Les doses de **Targin** doivent être individualisées selon l'état de chaque patient et doivent être évaluées à intervalles réguliers après l'application. Un dosage optimal adapté au soulagement de la douleur du patient doit viser une administration régulière de la plus faible dose possible de **Targin** permettant d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur. La posologie doit être individualisée en fonction de la réaction et de la tolérance de chaque patient.

Targin doit être pris deux fois par jour (toutes les 12 heures) selon la posologie déterminée et selon un horaire précis. **Les doses uniques ne doivent pas dépasser 40 mg d'oxycodone et 20 mg de naloxone. La dose quotidienne maximale de Targin s'élève à 80 mg de chlorhydrate d'oxycodone et à 40 mg de chlorhydrate de naloxone.** Chez les patients qui nécessitent des doses de **Targin** plus fortes, il faut envisager l'administration d'oxycodone supplémentaire à libération contrôlée aux mêmes intervalles de temps. En cas d'adjonction d'une posologie supplémentaire d'oxycodone, l'effet bénéfique de la naloxone sur la fonction intestinale peut être réduit. En règle générale, il convient de choisir la dose analgésique opioïde la plus faible.

Après l'interruption du traitement à **Targin**, suivi du passage à un autre opioïde, on peut s'attendre à l'apparition de symptômes associés à une motilité réduite des intestins.

Les comprimés à libération contrôlée peuvent être pris avec ou sans nourriture, avec suffisamment de liquide (de 4 à 6 onces d'eau).

Les restes de la matrice vide du comprimé peut apparaître dans les selles.

Adultes (plus de 18 ans)

Patients ne recevant pas d'opioïdes au début du traitement à **Targin**

La dose adulte initiale habituelle chez les patients n'ayant jamais reçu d'analgésiques opioïdes est de 10/5 mg de **Targin** toutes les 12 heures.

Patients recevant actuellement des opioïdes

Les patients qui sont en cours de traitement à l'oxycodone peuvent passer à une dose de Targin équivalente à la dose d'oxycodone qu'ils prennent. Il convient d'abandonner tous les autres analgésiques opioïdes administrés vingt-quatre heures sur vingt-quatre au début de la thérapie à Targin. Dans les études cliniques sur **Targin**, seuls les patients qui avaient

auparavant été traités à l'oxycodone sont passés à **Targin**. Les patients qui reçoivent d'autres préparations orales d'oxycodone peuvent passer aux comprimés **Targin** à raison d'une dose quotidienne totale identique, répartie de façon égale en deux doses de comprimés **Targin** prises à douze heures d'intervalle; par la suite, il faut effectuer une évaluation et ajuster la dose en conséquence. Jusqu'à ce jour, il n'existe aucune expérience clinique à laquelle se reporter pour le passage à **Targin** à partir d'autres analgésiques.

On peut administrer une dose plus forte que la dose adulte initiale habituelle de 10/5 mg toutes les 12 heures aux patients qui reçoivent déjà de l'oxycodone et tolèrent bien les effets de dépression respiratoire, selon leur dose précédente d'oxycodone. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale de **Targin**, soit 80 mg de chlorhydrate d'oxycodone et 40 mg de chlorhydrate de naloxone.

Pour la conversion à partir d'autres opioïdes ou préparations opioïdes, il faut interrompre la prise de toutes les formulations analgésiques prises vingt-quatre heures sur vingt-quatre. Les patients doivent commencer avec le dosage de Targin le plus faible; il convient de leur prescrire des médicaments de secours adéquats, et d'adapter la posologie afin d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets secondaires tolérables. Les doses de Targin doivent être individualisées et évaluées à intervalles réguliers.

Il faut progressivement augmenter la dose de **Targin** jusqu'à ce que l'on obtienne un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets indésirables tolérables. **La dose quotidienne maximale de Targin s'élève à 80 mg de chlorhydrate d'oxycodone et à 40 mg de chlorhydrate de naloxone.**

Titration de la dose

L'optimisation des doses en fonction du soulagement de la douleur de l'individu doit cibler l'administration régulière de la dose la plus faible de **Targin** qui produira comme résultat global un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets secondaires tolérables.

L'ajustement de la posologie peut se faire tous les un à deux jours jusqu'à l'obtention d'une dose stable.

L'augmentation ultérieure des doses de **Targin** doit être individualisée selon le soulagement de la douleur et la tolérance du patient, et des médicaments de secours appropriés doivent être prescrits (voir la section Prise en charge des douleurs paroxystiques dans la monographie de produit). **Si les douleurs paroxystiques se produisent de manière répétée à la fin de l'intervalle de dosage, cela indique généralement qu'il faut augmenter la dose plutôt que d'augmenter la fréquence de l'administration.**

La dose quotidienne maximale de Targin s'élève à 80 mg de chlorhydrate d'oxycodone et à 40 mg de chlorhydrate de naloxone.

Prise en charge des douleurs paroxystiques

Certains patients qui prennent **Targin** selon un horaire fixe peuvent nécessiter des analgésiques à libération immédiate à titre de médicaments de « secours » contre les douleurs paroxystiques. On peut administrer de l'oxycodone à libération immédiate ou une association de préparations contenant

30 mg de codéine. On peut également avoir recours à des analgésiques non opioïdes. **Targin** est une préparation à libération contrôlée; par conséquent, il ne faut pas l'utiliser comme médicament de secours.

Pour le traitement des douleurs paroxystiques avec un opioïde à libération immédiate, une dose unique de « médicament de secours » doit équivaloir à environ un sixième de la dose quotidienne de chlorhydrate d'oxycodone. Le besoin de prendre plus de deux doses de médicament de secours par jour (en vingt-quatre heures) indique généralement que la dose de **Targin** doit être augmentée. Cet ajustement peut être apporté tous les un à deux jours jusqu'à l'obtention d'une dose stable. Le but consiste à établir une dose de **douze heures** propre au patient qui maintient une analgésie adéquate et minimise les effets secondaires pour toute la durée nécessaire du traitement analgésique. Il n'est pas recommandé de réduire la fréquence des doses au-dessous de douze heures.

Prise en charge des effets indésirables prévus liés aux opioïdes

De nombreux patients qui reçoivent des opioïdes, en particulier ceux qui n'en ont jamais pris, ressentent des effets secondaires. Des essais cliniques ont indiqué que ces effets sont généralement plus gênants au début du traitement, et que l'on peut les minimiser en commençant la prise de **Targin** à une dose de 10/5 mg toutes les 12 heures et en augmentant progressivement la dose selon les besoins.

D'autres effets secondaires liés aux opioïdes, comme la sédation et la nausée, sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent souvent après les premiers jours. Si la nausée persiste et que le patient ne la tolère pas, on peut envisager un traitement aux antiémétiques ou d'autres modalités peuvent soulager ces symptômes.

Omission de dose

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose prochaine à l'heure fixée et en quantité normale.

Interruption

Une surveillance étroite et régulière est nécessaire pour établir la dose d'entretien requise. Lorsque le patient ne nécessite plus de traitement à **Targin**, il faut réduire les doses progressivement afin d'éviter l'apparition de signes et de symptômes de sevrage chez le patient physiquement dépendant au médicament.

Des symptômes de sevrage peuvent se présenter après l'interruption soudaine de la thérapie. Ces symptômes peuvent comprendre les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, les éternuements, le nez qui coule, les tremblements, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la sudation, les palpitations, la fièvre inexplicée, la faiblesse et les bâillements.

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 chez les patients traités de façon appropriée aux analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif.

En cas d'interruption nécessaire du traitement, on peut diminuer la dose d'opioïde comme suit : la moitié de la dose quotidienne du jour précédent administrée toutes les douze heures ou de l'oxycodone à libération immédiate administrée toutes les six heures pendant les deux premiers jours, suivie d'une réduction de 25 % tous les deux jours.

SURDOSE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de médicament, veuillez prendre contact avec le centre antipoison le plus proche.

Symptômes

Selon les antécédents du patient, une surdose de **Targin®** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) peut se manifester par des symptômes qui sont soit déclenchés par l'oxycodone (agoniste du récepteur opioïde), soit par la naloxone (antagoniste du récepteur opioïde).

Les symptômes de la surdose à l'oxycodone comprennent le myosis, la dépression respiratoire, la somnolence allant vers un sommeil profond, la flaccidité des muscles squelettiques, la bradycardie ainsi que l'hypotension. Le coma, l'œdème pulmonaire lésionnel et le collapsus circulatoire peuvent survenir dans les cas plus graves, et peuvent être fatals.

Les symptômes de la surdose de la naloxone prise seule sont peu probables, en raison de la faible disponibilité systémique de la naloxone administrée par voie orale. Les symptômes de sevrage dus à une surdose de naloxone doivent être traités de façon symptomatique dans un environnement d'étroite surveillance.

Traitement

Il convient d'accorder principalement son attention à l'établissement d'un échange respiratoire adéquat en obtenant des voies aériennes ouvertes et en fournissant une ventilation contrôlée ou assistée. Les symptômes cliniques indiquant une surdose à l'oxycodone peuvent être traités grâce à l'administration d'antagonistes opioïdes (par exemple, de 0,4 à 2 mg de naloxone administrée par voie intraveineuse). L'administration doit être répétée à des intervalles de 2 ou 3 minutes, selon les besoins cliniques. Il est également possible d'administrer une perfusion de 2 mg de naloxone dans 500 ml d'une solution de 0,9 % de chlorure de sodium ou de 5 % de dextrose (0,004 mg/ml de naloxone). Le débit de la perfusion doit s'aligner sur les doses bolus précédemment administrées et sur la réaction du patient.

On peut envisager un lavage d'estomac.

Il convient d'appliquer au besoin des mesures de soutien (ventilation artificielle, oxygène, vasopresseurs et perfusions) pour prendre en charge le choc circulatoire qui accompagne une surdose. Les arrêts cardiaques ou les arythmies peuvent nécessiter un massage cardiaque ou une défibrillation. Si nécessaire, il faut appliquer une ventilation artificielle. Il faut maintenir le métabolisme des liquides et des électrolytes.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'oxycodone et la naloxone ont une affinité pour les récepteurs opioïdes kappa, mu et delta dans le cerveau, la moelle épinière et les organes périphériques (par exemple, l'intestin). L'oxycodone agit sur ces récepteurs à titre d'agoniste du récepteur opioïde et, par conséquent, sur la douleur en se liant aux récepteurs opioïdes endogènes du SNC. L'oxycodone agit sur les récepteurs opioïdes de l'intestin et cause de la constipation. La naloxone est un pur antagoniste qui agit sur tous les types de récepteurs opioïdes. La naloxone agit localement sur les récepteurs opioïdes de l'intestin et contrecarre la constipation causée par les opioïdes.

En raison de son premier passage métabolique important dans le foie, la biodisponibilité de la naloxone administrée par voie orale est de moins de 3 %, ce qui ne présente donc pas une probabilité élevée d'effet systémique pertinent sur le plan clinique. En raison de l'antagonisme compétitif de la naloxone de l'effet induit par l'oxycodone sur les récepteurs opioïdes dans l'intestin, l'effet antagoniste opioïde local de la naloxone réduit la constipation typiquement observée au cours d'un traitement aux opioïdes.

Les opioïdes peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique. Parmi les changements observés, on constate une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Ces changements hormonaux peuvent entraîner l'apparition de symptômes physiques.

Au cours d'études précliniques, on a constaté des effets divergents des opioïdes naturels sur les composantes du système immunitaire. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue. On ignore si l'oxycodone, un opioïde semi-synthétique, a sur le système immunitaire des effets semblables à ceux des opioïdes naturels.

Pharmacodynamie

Pour obtenir la liste complète des résultats pharmacodynamiques concernant l'analgésie et la fonction intestinale, veuillez consulter la section **ESSAIS CLINIQUES** de la monographie de produit.

Pharmacocinétique

Chlorhydrate d'oxycodone

La biodisponibilité absolue de l'oxycodone est élevée, pouvant aller jusqu'à 87 % par voie d'administration orale.

À la suite de l'absorption, l'oxycodone est distribuée dans le corps tout entier. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques approche les 45 %. L'oxycodone traverse le placenta et peut être détecté dans le lait maternel.

Contrairement à la morphine, l'oxycodone ne subit pas un métabolisme élevé de premier passage, peut-être à cause de l'effet protecteur d'un groupe méthoxy en 3^e position, qui est un site de glycoconjuguaison de la morphine. L'oxycodone est métabolisée dans l'intestin et le foie en noroxycodone, oxymorphone, noroxymorphone et leurs conjugués. La formation de l'oxymorphone et de la noroxycodone se produit respectivement grâce au cytochrome P450 2D6 et à son cytochrome P450 3A4. De plus, la formation de la noroxymorphone se produit grâce au cytochrome P450 2D6 et au cytochrome P450 3A4. Par conséquent, la formation de ces métabolites peut, en théorie, être affectée par d'autres médicaments (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Des études in vitro indiquent que les doses thérapeutiques de cimétidine ne présentent qu'un faible risque d'influence sur la production de noroxycodone. La quinidine a réduit la production de l'oxymorphone chez l'homme, sans influencer de façon importante la pharmacodynamie de l'oxycodone. La contribution des métabolites à l'effet pharmacodynamique global est insignifiante.

Les études portant sur l'interaction entre médicaments in vitro avec la noroxymorphone au moyen de microsomes de foie humain n'ont révélé aucune inhibition significative des activités du CYP2D6 et du CYP3A4, ce qui indique que la noroxymorphone pourrait ne pas altérer le métabolisme d'autres médicaments qui sont métabolisés par le CYP2D6 et le CYP3A4. On a démontré que la noroxymorphone se liait au récepteur opioïde μ . Cependant, en raison de sa faible lipophilie et de sa faible capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique, les concentrations tissulaires dans le cerveau sont minimales. Bien que l'on ait démontré que l'oxymorphone était active, l'on croit que les effets analgésiques de ces métabolites sont insignifiants sur le plan clinique.

L'oxymorphone est reconnue pour avoir une activité analgésique, mais ses concentrations dans le plasma sont très faibles et ne sont pas corrélées aussi étroitement avec les effets opioïdes que les concentrations d'oxycodone. Bien que le taux de surface sous la courbe de la noroxycodone par rapport à l'oxycodone soit environ de 0,6 à la suite du dosage oral, la noroxycodone est, selon certaines études, un analgésique considérablement plus faible que l'oxycodone, et elle ne contribue probablement pas de manière significative à l'effet analgésique de l'oxycodone. Le profil d'activité analgésique d'autres métabolites est inconnu.

L'oxycodone et ses métabolites sont excrétés dans l'urine et les selles.

Les concentrations plasmatiques d'oxycodone ne sont affectées sur le plan nominal que par l'âge, c'est-à-dire que les concentrations sont 15 % plus élevées chez les patients âgés que chez les patients jeunes. Les patientes présentent des concentrations plasmatiques moyennes pouvant être jusqu'à 25 % supérieures aux concentrations observées chez les patients avec ajustement du poids corporel.

Chlorhydrate de naloxone

La disponibilité systémique de la naloxone administrée par voie orale est très faible, moins de 3 %. La naloxone passe dans le placenta. On ignore si la naloxone passe également dans le lait maternel.

La naloxone est métabolisée dans le foie et excrétée dans l'urine. Ses principaux métabolites sont la naloxone glucuronidée, le 6 β -Naloxol et son glucuronide.

Association de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone (**Targin**)

Les caractéristiques pharmacodynamiques de l'oxycodone à libération contrôlée de **Targin**[®] (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) sont équivalentes à celles des comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée (**OxyContin**[®]) administrée conjointement avec des comprimés de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée. La pharmacodynamie de l'oxycodone n'est pas influencée par la coadministration de naloxone.

La proportionnalité de la dose de tous les dosages de **Targin** (10/5 mg, 20/10 mg et 40/20 mg) a été démontrée.

À la suite de l'administration orale de **Targin** chez des sujets en bonne santé, les concentrations plasmatiques de naloxone sont très faibles.

Après l'ingestion de **Targin** à la suite d'un petit déjeuner à forte teneur lipidique, la biodisponibilité et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'oxycodone ont augmenté respectivement de 16 % et de 30 % par comparaison avec l'administration à jeun. Ces résultats ont été considérés comme n'étant pas pertinents sur le plan clinique; par conséquent, les comprimés à libération contrôlée **Targin** peuvent être pris avec ou sans aliments (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** de la monographie de produit).

Targin (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) est contre-indiqué pour l'administration par voie rectale. Si la naloxone est administrée par voie rectale, il est possible de constater une augmentation de la disponibilité systémique de la naloxone en raison du contournement partiel du métabolisme hépatique. De même, on a signalé que l'administration d'oxycodone par voie rectale indépendamment de la naloxone entraîne une augmentation de la biodisponibilité. L'administration rectale de **Targin** n'a pas été étudiée, mais peut entraîner des effets de sevrage.

La naloxone administrée par voie intranasale a un taux d'absorption rapide. Ces deux propriétés signifient que **Targin** n'aura pas l'effet voulu de l'utilisation abusive du médicament par voie intranasale. Chez les rats dépendants à l'oxycodone, l'administration intraveineuse d'une association d'oxycodone et de naloxone ayant un rapport de 2:1 a entraîné des symptômes de sevrage.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Dans une étude clinique portant sur une dose unique et visant à comparer l'oxycodone et la naloxone chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave par rapport à des volontaires en bonne santé, l'exposition à l'oxycodone était environ trois fois plus élevée, et l'exposition à la naloxone était environ 60 fois plus élevée chez les groupes de sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et grave. On a constaté une augmentation de l'exposition du principal métabolite de la naloxone, la naloxone-3-glucuronidée (si le glucuronidé est inactif, ceci n'est pas pertinent) à raison de 57 %, 28 % et 25 % chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère, modérée et grave, par rapport aux sujets en bonne santé.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Dans une étude clinique portant sur une dose unique et visant à comparer l'oxycodone et la naloxone chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave par rapport à des volontaires en bonne santé, l'exposition à l'oxycodone était environ 1,5 fois, 1,7 fois et 2 fois plus élevée chez les groupes de sujets atteints d'insuffisance rénale modérée et grave. La C_{max} de la naloxone était environ 2 fois plus élevée chez les groupes de sujets atteints d'insuffisance rénale légère et modérée, et environ 3 fois plus élevée chez le groupe de sujets atteints d'insuffisance rénale grave. Chez le groupe de sujets atteints d'insuffisance rénale, l'exposition à la naloxone était de l'ordre de 1000 pg*h/ml (les mêmes concentrations plasmatiques que celles qui sont observées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère). On a constaté une exposition du principal métabolite de la naloxone, la naloxone-3-glucuronidée de 2,2 fois, 3,7 fois et 5,3 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale par rapport aux sujets en bonne santé. L'augmentation des concentrations plasmatiques d'oxycodone correspond à l'augmentation constatée avec l'administration de comprimés d'oxycodone à libération contrôlée.

Populations et troubles spéciaux

Pédiatrie : **Targin** n'a pas été étudié chez les enfants, et son administration n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie : En général, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose chez une personne âgée, et de commencer généralement par la plus faible, 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. La posologie doit ensuite être ajustée à la dose de **Targin** la plus faible qui permette d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur accompagné d'effets secondaires tolérables.

Sexe : On n'a décelé aucune différence de concentrations plasmatiques entre les hommes et les femmes traités à **Targin**.

Race : Aucune donnée disponible.

Insuffisance hépatique : Un essai pharmacocinétique a indiqué que les concentrations plasmatiques de l'oxycodone et de la naloxone sont élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et grave (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacocinétique**). **Targin** est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et grave. Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de **Targin** aux patients atteints d'une légère insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Un essai pharmacocinétique a démontré que les concentrations plasmatiques d'oxycodone et de naloxone sont élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, pharmacocinétique**). Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de **Targin** aux patients atteints d'insuffisance rénale.

Polymorphisme génétique : Aucune donnée disponible.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conservez le médicament à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Protégez-le de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de 10/5 mg de **Targin**[®] (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) sont blancs, de forme oblongue et recouverts d'une pellicule; ils portent l'inscription OXN d'un côté, et 10 de l'autre.

Les comprimés de 20/10 mg de **Targin**[®] (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) sont roses, de forme oblongue et recouverts d'une pellicule; ils portent l'inscription OXN d'un côté, et 20 de l'autre.

Les comprimés de 40/20 mg de **Targin**[®] (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) sont jaunes, de forme oblongue et recouverts d'une pellicule; ils portent l'inscription OXN d'un côté, et 40 de l'autre.

NOYAU DU COMPRIMÉ :

Éthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone K30, alcool stéarylique, talc

REVÊTEMENT DU COMPRIMÉ :

10/5 mg : blanc Opadry II : polyéthylèneglycol (Macrogol 3350), alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171)

20/10 mg : rose Opadry II : oxyde de fer rouge (E172), polyéthylèneglycol (Macrogol 3350), alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171)

40/20 mg : jaune Opadry II : oxyde de fer jaune (E172), polyéthylèneglycol (Macrogol 3350), alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171)

CONDITIONNEMENT :

Tous les dosages sont disponibles en plastique opaque de 60.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance(s) pharmaceutiques(s)

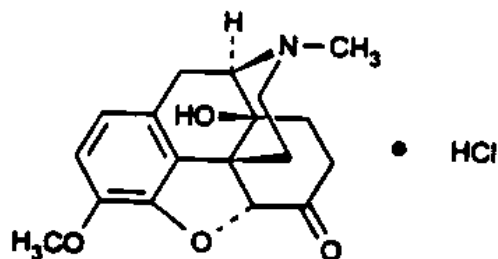
Oxycodone :

Nom commun : chlorhydrate d'oxycodone

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

Formule et poids moléculaires : C₁₈H₂₁NO₄•HCl / 351,83

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : L'oxycodone est un analgésique opioïde. Poudre cristalline de couleur blanche ou blanc cassé, inodore. Soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool.

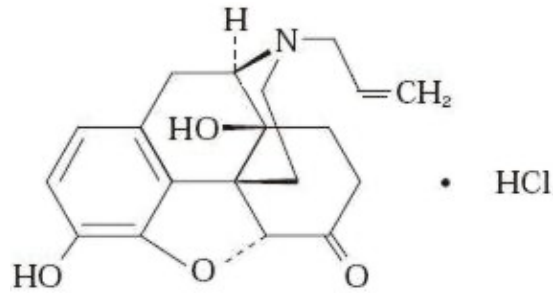
Naloxone :

Nom commun : chlorhydrate de naloxone

Nom chimique : chlorhydrate dihydraté de 17-allyl-4,5 α -époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one

Formule et poids moléculaires : C₁₉H₂₁NO₄•HCl / 363,84

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : La naloxone est un antagoniste opioïde. Poudre de couleur blanc cassé. Soluble dans l'eau et l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de **Targin[®]** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques pivots portant sur la prise en charge de divers types de douleurs modérées à aiguës.

Aspect démographique et méthodologie des essais

TABLEAU N° 1
Résumé des données démographiques sur les patients participant aux essais cliniques pivots portant sur une indication particulière

ÉTUDES PIVOTS SUR LA DOULEUR					
N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
Étude n° 1 (3401)	Multicentres, randomisée, en double insu, en double feinte, en parallèle, à contrôle placebo et actif	Targin de 10/5, 20/10 mg (q12h) par rapport à 10 et 20 mg (q12h) d'oxycodone à LC par rapport à des comprimés placebo (q12h), par voie orale Durée : 12 semaines Fourchette des doses : de 20/10 à 40/20 mg/jour	N = 463	56 ans (de 22 à 85 ans)	H = 178 F = 285

ÉTUDES PIVOTS SUR LA DOULEUR

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
Étude n° 2 (038-001)	Multicentres, randomisée, en double insu, en double feinte, en parallèle, à contrôle placebo	Targin de 10/5, 20/10 et 40/20 mg par rapport à des comprimés placebo (q12h), par voie orale Durée : 4 semaines par phase Fourchette des doses : de 40/20 à 80/40 mg/jour	N = 83	51 ans (de 39 à 63 ans)	H = 39 F = 44

ÉTUDES PIVOTS SUR LA FONCTION INTESTINALE

Étude n° 3 (3001)	Multicentres, randomisée, en double insu, en double feinte, en parallèle, à contrôle actif	Targin de 10/5, 20/10 mg (q12h) par rapport à des comprimés de 10 et 20 mg (q12h) d'oxycodone à LC, par voie orale Durée : 12 semaines Fourchette des doses : de 20/10 à 50/25 mg/jour	N = 322	59 ans (de 25 à 87 ans)	H = 126 F = 196
Étude n° 4 (3006)	Multicentres, randomisée, en double insu, en double feinte, en parallèle, à contrôle actif	Targin de 10/5, 20/10, 40/20 mg (q12h) par rapport à des comprimés de 10, 20 et 40 mg (q12h) d'oxycodone à LC, par voie orale Durée : 12 semaines Fourchette des doses : de 60/30 à 80/40 mg/jour	N = 265	56 ans (de 32 à 84 ans)	H = 84 F = 181

TABLEAU N° 2

**Résumé des données démographiques sur les patients participant à l'étude 9001
(analyse conjuguée des études 3001 et 3006)**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (fourchette)	Sexe
Étude n° 5 (9001) (analyse conjuguée des études 3001 et 3006)	Multicentres, randomisée, en double insu, en double feinte, en parallèle, à contrôle actif	Targin de 10/5, 20/10 mg (q12h) par rapport à des comprimés de 10 et 20 mg (q12h) d'oxycodone à LC, par voie orale Durée : 12 semaines Fourchette des doses : de 20/10 à 80/40 mg/jour	N = 587	58 ans (de 25 à 87 ans)	H = 210 F = 377

Résultats de l'étude

Études pivots sur la douleur

Étude n° 1 (3401) – Quatre cent soixante-trois patients souffrant de lombalgie chronique ont été randomisés pour recevoir **Targin** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée), de l'oxycodone à libération contrôlée (LC) ou un placebo deux fois par jour au cours d'une étude randomisée, parallèle et en double insu de 12 semaines. Ont été inscrits des patients adultes souffrant de lombalgie chronique modérée à grave nécessitant une thérapie opiacée continue. Tous les patients prenaient auparavant une dose efficace d'oxycodone à libération immédiate (de 15 à 45 mg/jour). De l'oxycodone à libération immédiate (toutes les 4 à 6 heures) a été administrée au besoin.

L'objectif principal de cette étude visait à démontrer la supériorité de **Targin** par rapport au placebo sur la période partant de la dose initiale du médicament à l'étude et allant jusqu'à l'apparition de multiples événements douloureux (c'est-à-dire récurrents) (analgésie inadéquate) au cours de la phase en double insu.

Les résultats principaux concernant l'efficacité ont indiqué que l'apparition des douleurs était nettement réduite avec **Targin** par rapport au placebo. L'apparition des événements douloureux était comparable entre **Targin** et l'oxycodone à LC.

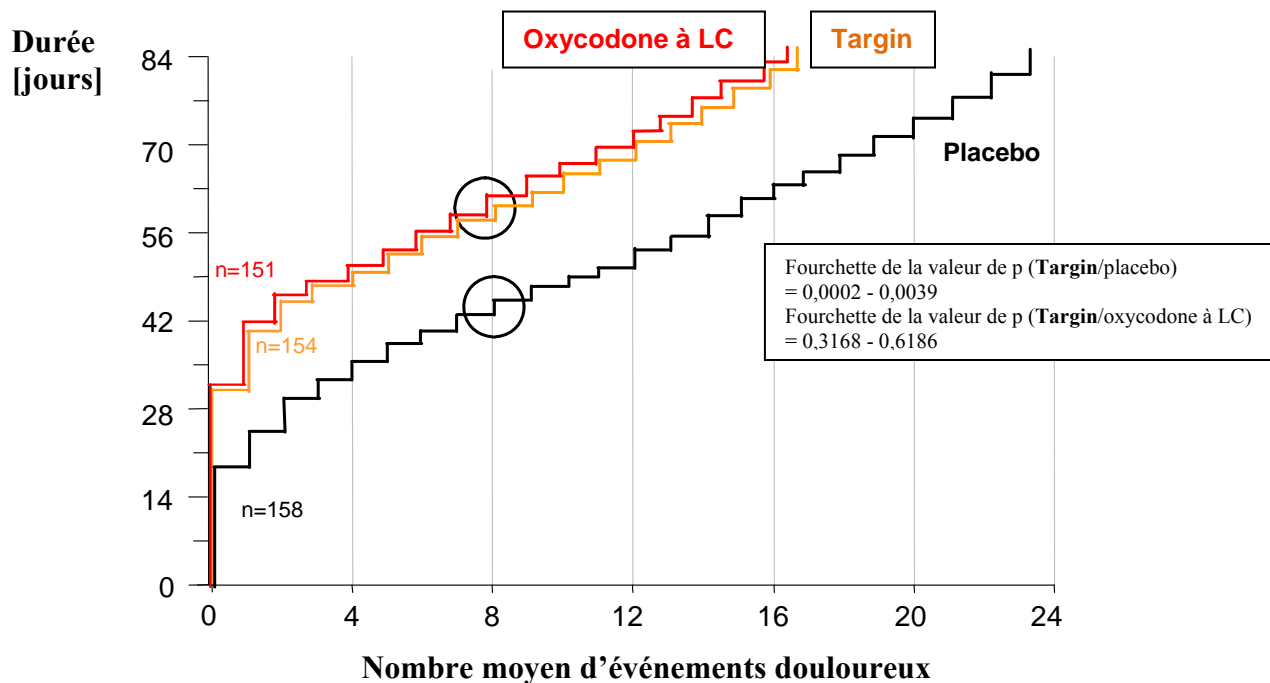
La période partant de la dose initiale du médicament à l'étude et allant jusqu'à l'apparition d'événements douloureux récurrents au cours de la période de 12 semaines a été évaluée. Un événement douloureux était défini comme une maîtrise inacceptable de la douleur pendant deux jours consécutifs. Les événements douloureux survenus dans le groupe traité à **Targin** sont apparus entre 12 et 15 jours plus tard que chez le groupe traité au placebo. Les événements douloureux survenus dans le groupe traité à l'oxycodone à libération contrôlée sont apparus entre 14 et 16 jours plus tard que chez le groupe traité au placebo. La période écoulée jusqu'à l'apparition des événements douloureux était bien plus courte chez le groupe traité au placebo que chez le groupe traité à **Targin** ($p < 0,0001$ et $0,0003$). Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée entre les groupes traités à **Targin** et à l'oxycodone à libération contrôlée. Reportez-vous à la Figure n° 1 ci-après.

Les mesures secondaires de l'efficacité contre la douleur confirmaient généralement les résultats d'efficacité principaux.

La fonction intestinale était un paramètre de mesure secondaire de l'efficacité. Après 12 semaines de traitement, les résultats des scores BFI et le nombre de CSBM indiquaient une amélioration de la fonction intestinale (la fonction intestinale est mesurée grâce à l'indice de la fonction intestinale (« Bowel Function Index », BFI) et aux selles spontanées complètes (« Complete Spontaneous Bowel Movements », CSBM) avec le traitement à **Targin** par comparaison au traitement à l'oxycodone à LC.

FIGURE N° 1

OXN 3401 - Période jusqu'à l'apparition des événements douloureux récurrents divisée par le nombre moyen d'événements douloureux par groupe de traitement



Étude n° 2 (038-001) – Quarante-trois patients souffrant de lombalgie chronique ont été randomisés pour recevoir **Targin** ou un placebo deux fois par jour au cours d'une étude randomisée, croisée et en double insu de 8 semaines. Ont été inscrits des patients adultes souffrant de lombalgie chronique nécessitant une thérapie opiacée continue. Tous les patients ont subi une élimination de 2 à 7 jours de tous les analgésiques opioïdes avant une randomisation pour recevoir 10/5 mg de **Targin** ou un placebo. La dose des patients a été augmentée selon l'efficacité et la tolérabilité de 20/10, 30/15 et 40/20 mg ou du placebo, deux fois par jour. Une préparation d'association de codéine (30 mg) et d'acétaminophène était dispensée (toutes les 4 à 6 heures) au besoin à titre d'analgésie de secours.

Dans cet essai, les résultats principaux de l'efficacité concernaient la douleur, mesurée à l'aide d'une échelle d'intensité de la douleur (échelle visuelle analogue et échelle ordinale à 5 points).

Targin s'est révélé supérieur au placebo dans le traitement de la lombalgie chronique. On a observé d'importantes améliorations de l'intensité de la douleur. Les scores moyens sur l'échelle d'intensité de la douleur visuelle analogue et sur l'échelle ordinale à 5 points dans la dernière semaine de traitement étaient considérablement plus bas chez le groupe recevant **Targin** (soit 48,6 et 2,1) que chez le groupe recevant le placebo (soit 55,9 et 2,4). Reportez-vous au Tableau n° 3 pour consulter un sommaire des données.

TABLEAU N° 3 - Résultats de l'étude n° 2 (038-001)

Critères d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour Targin	Valeur associée et signification statistique pour le placebo accompagné de codéine/acétaminophène à prendre au besoin
Intensité de la douleur (100 mm sur l'échelle visuelle analogue) Quatre semaines de traitement	Valeur de départ 61,4 Targin 48,6	Valeur de départ 61,4 Placebo plus codéine/acétaminophène à prendre au besoin 55,9
Targin par rapport au placebo plus codéine/acétaminophène à prendre au besoin, p = 0,0296		
Intensité de la douleur (échelle ordinale de 0 à 4) Quatre semaines de traitement	Valeur de départ 2,5 Targin 2,1	Valeur de départ 2,5 Placebo plus codéine/acétaminophène à prendre au besoin 2,4
Targin par rapport au placebo plus codéine/acétaminophène à prendre au besoin, p = 0,0415		

Études pivots sur la fonction intestinale

Étude n° 3 (3001) – Trois cent vingt-deux patients souffrant de lombalgie chronique ont été randomisés pour recevoir **Targin** ou de l'oxycodone à libération contrôlée (LC) deux fois par jour au cours d'une étude randomisée, en parallèle et en double insu de douze semaines. Ont été inscrits des patients adultes souffrant de douleurs chroniques modérées à graves et nécessitant une thérapie opiacée continue (l'équivalent de 20 à 50 mg d'oxycodone par jour) et qui étaient atteints de constipation (moins de 3 CSBM (selles spontanées complètes) au cours des 7 jours précédents) causée ou aggravée par un opioïde. L'éventail posologique allait de 20/10 mg à 50/25 mg de **Targin** par jour.

Médicaments de secours : oxycodone à libération immédiate (toutes les 4 à 6 heures) administrée selon les besoins; 10 mg/jour de bisacodyle par voie orale 72 heures après les selles les plus récentes à titre de médicament de secours contre la constipation. On pouvait faire exception à cette posologie en cas de constipation insupportable.

Le résultat principal concernant l'efficacité de ce médicament évaluée au cours de cet essai était la fonction intestinale :

Indice de la fonction intestinale (BFI) Le BFI est un outil validé qui se base sur les critères de Rome et comprend un questionnaire de trois points mesurant la constipation sur une échelle NAS de 0 à 100 (facilité de la défécation, sentiment d'évacuation incomplète des intestins, et jugement de la constipation).

Les variables de l'efficacité secondaire comprenaient :

- Les selles spontanées complètes (CSBM par semaine)
- L'échelle d'intensité de la douleur (de 0 à 10), score de la « douleur moyenne pendant les dernières 24 heures »

Targin a manifesté une différence de BFI significative sur le plan statistique après 4 semaines (premier critère d'évaluation) (-15,2) par comparaison avec l'oxycodone à LC (analyse de modèle mixte à mesures répétées, $p < 0,0001$). La différence était comparable après 12 semaines de traitement (-13,5).

La réduction du score BFI moyen dans le groupe recevant **Targin** s'est poursuivie jusqu'à la fin de l'étude (12 semaines), avec une moyenne du BFI sur 12 semaines de 27,5 et une réduction globale du BFI de 30,5 points par comparaison à la valeur de base (voir la Figure n° 2).

Les CSBM totales par semaine se sont améliorées après 4 semaines de traitement, d'une moyenne de 1,1 à 3,5 avec amélioration d'une selle supplémentaire par semaine avec l'utilisation de **Targin** par comparaison à l'oxycodone à LC. Une amélioration similaire a été constatée après une, deux et trois semaines de traitement. Reportez-vous au Tableau n° 4 pour consulter un sommaire des données.

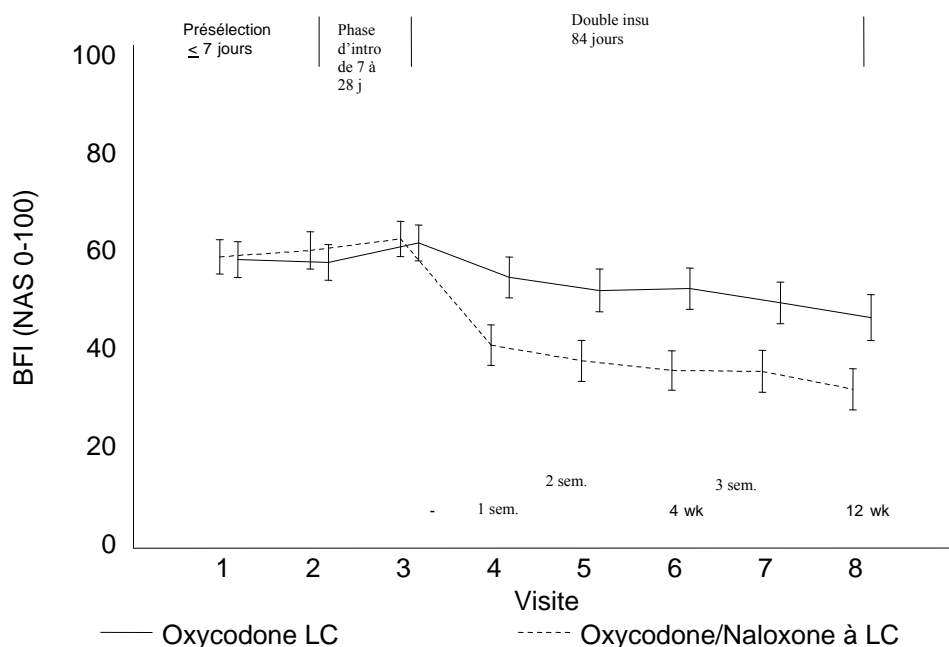
TABLEAU N° 4
Résultats de l'étude n° 3 (3001)

Critères d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour Targin	Valeur associée et signification statistique pour l'oxycodone à libération contrôlée
Indice de la fonction intestinale (de 0 à 100) Quatre semaines de traitement	Valeur de départ 61,8 Targin 34,9	Valeur de départ 61,0 Oxycodone à libération contrôlée 51,6
	Targin par rapport à l'oxycodone à libération contrôlée, $p < 0,0001$	
Douze semaines de traitement	Targin 31,1	Oxycodone à libération contrôlée 45,7
	Targin par rapport à l'oxycodone à libération contrôlée, $p < 0,0001$	
Selles spontanées complètes (moyenne) – CSBM/semaine Quatre semaines de traitement	Valeur de départ 1,1 Targin 3,5	Valeur de départ 1,1 Oxycodone à libération contrôlée 2,4
	Targin par rapport à l'oxycodone à libération contrôlée, $p < 0,0001$	

- La proportion de sujets dans le groupe recevant **Targin** (31 %) ayant besoin d'un laxatif (comprimés de biscodyle) était bien plus faible que celle du groupe recevant de l'oxycodone (55 %) après quatre semaines de traitement.
- Le changement par rapport aux valeurs de base de la proportion de sujets atteignant ≥ 3 CSBM après quatre semaines de traitement était plus important chez le groupe traité à **Targin** (58 %) que chez le groupe traité à l'oxycodone à LC (40 %). Les changements de proportion des sujets ont été détectés à la première, deuxième et troisième semaine de l'étude.
- La douleur moyenne sur les dernières 24 heures tout au long de l'étude de 12 semaines était comparable entre les groupes recevant **Targin** et ceux recevant l'oxycodone à LC.

FIGURE N° 2

OXN3001 – Comparaison de l'indice de la fonction intestinale (BFI) entre le groupe recevant Targin et le groupe recevant l'oxycodone à libération contrôlée – 12 semaines



Étude n° 4 (3006) – Deux cent soixante-cinq patients souffrant de lombalgie chronique ont été randomisés pour recevoir **Targin** ou de l'oxycodone à libération contrôlée (LC) deux fois par jour au cours d'une étude randomisée, en parallèle et en double insu de douze semaines. Ont été inscrits des patients adultes souffrant de douleurs chroniques modérées à graves et nécessitant une thérapie opiacée continue (l'équivalent de 20 à 50 mg d'oxycodone par jour) et qui étaient atteints de constipation (moins de 3 CSBM (selles spontanées complètes) au cours des sept jours précédents) causée ou aggravée par un opioïde. Les patients ont été randomisés pour recevoir **Targin** ou de l'oxycodone à LC dans un rapport 1:1. Des niveaux posologiques allant jusqu'à 80/40 mg de **Targin** par jour ont été utilisés. De l'oxycodone à libération immédiate (toutes les 4 à 6 heures) a été administrée au besoin.

Le résultat principal concernant l'efficacité de ce médicament évaluée au cours de cet essai était la fonction intestinale :

- Indice de la fonction intestinale (BFI) Le BFI est un outil validé qui se base sur les critères de Rome et comprend un questionnaire de trois points mesurant la constipation sur une échelle NAS de 0 à 100 (facilité de la défécation, sentiment d'évacuation incomplète des intestins, et jugement de la constipation).

Les variables de l'efficacité secondaire comprenaient :

- Les selles spontanées complètes (CSBM par semaine)
- L'échelle d'intensité de la douleur (de 0 à 10), score de la « douleur moyenne pendant les dernières 24 heures »

Targin a manifesté une différence de BFI significative sur le plan statistique après quatre semaines (premier critère d'évaluation) de traitement (-14,9) par comparaison avec l'oxycodone à libération contrôlée (analyse de modèle mixte à mesures répétées, $p < 0,0001$). La différence était maintenue après 12 semaines de traitement (-14,6).

La réduction du score BFI moyen dans le groupe recevant **Targin** s'est poursuivie jusqu'à la fin de l'étude de 12 semaines, avec une moyenne du BFI sur 12 semaines de 34,0 et une réduction globale du BFI de 33,4 points par comparaison à la valeur de base (voir la figure n° 3 et le tableau n° 5).

Les CSBM totales par semaine se sont améliorées après 4 semaines de traitement, d'une moyenne de 0,9 à 3,1 avec amélioration d'une selle supplémentaire par semaine avec l'utilisation de **Targin** par comparaison à l'oxycodone à LC. Des améliorations similaires ont été constatées après une, deux et trois semaines de traitement.

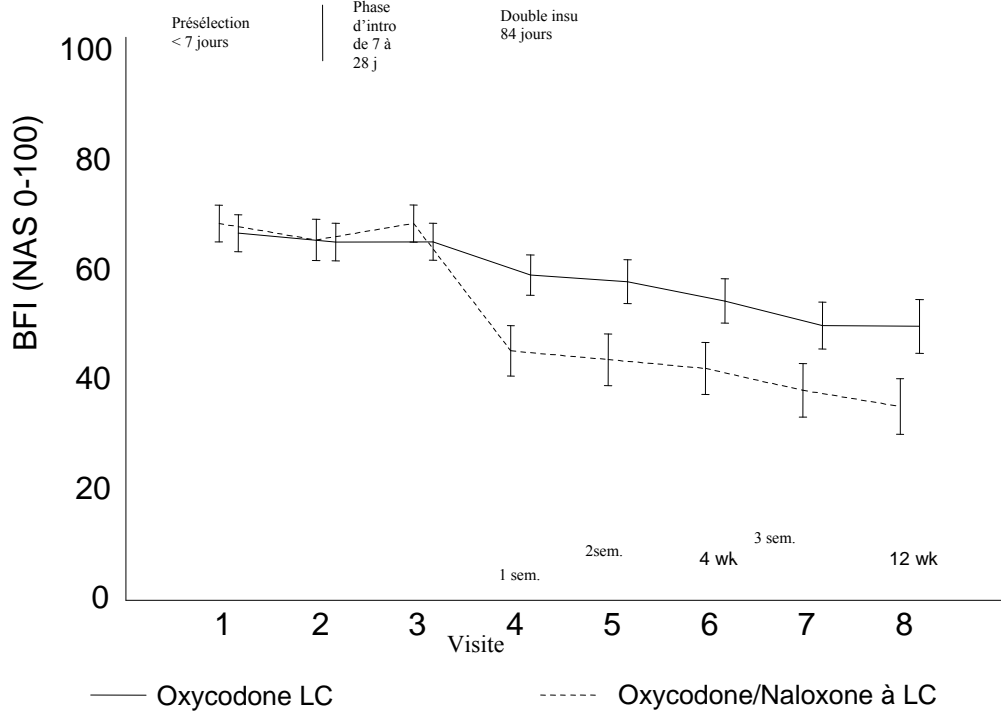
TABLEAU N° 5
Résultats de l'étude n° 3 (3006)

Critères d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour Targin	Valeur associée et signification statistique pour l'oxycodone à libération contrôlée
Indice de la fonction intestinale (de 0 à 100) Quatre semaines de traitement	Valeur de départ 67,4	Valeur de départ 64,1
	Targin 40,9	Oxycodone à libération contrôlée 53,3
Douze semaines de traitement	Targin par rapport à l'oxycodone à libération contrôlée, $p < 0,0001$	
	Targin 34,0	Oxycodone à libération contrôlée 48,6
	Targin par rapport à l'oxycodone à libération contrôlée, $p < 0,0001$	

Critères d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour Targin	Valeur associée et signification statistique pour l'oxycodone à libération contrôlée
Selles spontanées complètes (moyenne) – CSBM/semaine	Valeur de départ 0,93	Valeur de départ 0,92
Quatre semaines de traitement	Targin 3,1	Oxycodone à libération contrôlée 1,8
Targin par rapport à l'oxycodone à libération contrôlée, $p < 0,0001$		

- La proportion de sujets dans le groupe recevant **Targin** (43 %) ayant besoin d'un laxatif (comprimés de bisacodyle) était bien plus faible que celle du groupe recevant de l'oxycodone (64 %) après quatre semaines de traitement.
- Le changement par rapport aux valeurs de base de la proportion de sujets atteignant ≥ 3 CSBM après quatre semaines de traitement était plus important chez le groupe traité à **Targin** (51 %) que chez le groupe traité à l'oxycodone à LC (25 %). Les changements de proportion des sujets ont été détectés à la première, deuxième et troisième semaines de l'étude.
- La douleur moyenne sur les dernières 24 heures tout au long de l'étude de 12 semaines était comparable entre les groupes recevant **Targin** et recevant l'oxycodone à LC.

FIGURE N° 3
OXN3006 – Comparaison de l'indice de la fonction intestinale (BFI) entre le groupe recevant Targin et le groupe recevant l'oxycodone à libération contrôlée – 12 semaines



Étude n° 5 (9001) - Une analyse conjuguée a été effectuée en combinant les deux études randomisées, parallèles et en double insu 3001 et 3006 afin de démontrer la non-infériorité de **Targin** par rapport à l'oxycodone à libération contrôlée (LC) en matière d'efficacité analgésique sur 12 semaines. Un total de cinq cent quatre-vingt-sept sujets ont été inclus dans cette évaluation. Les résultats ont révélé qu'au cours des 12 semaines de la phase en double insu, aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée entre les deux groupes quant à l'intensité moyenne de la douleur, et que la non-infériorité de **Targin** par rapport à l'oxycodone à LC était démontrée (**Targin** par rapport à l'oxycodone à LC 0,08, non-infériorité : $p < 0,0001$). La différence effective observée entre les moyennes à 12 semaines était de 0,1 sur l'échelle visuelle analogue (de 0 à 10) (**Targin** 3,6, oxycodone à LC 3,5) (voir le Tableau n° 6).

TABLEAU N° 6
Résultats de l'étude n° 5 (9001)

Critères d'évaluation	Valeur associée et signification statistique pour Targin	Valeur associée et signification statistique pour l'oxycodone à libération contrôlée
Intensité moyenne de la douleur (échelle de 0 à 10) Douze semaines de traitement	Valeur de départ 3,4	Valeur de départ 3,3
	Targin 3,6	Oxycodone à libération contrôlée 3,5
Targin par rapport à l'oxycodone à libération contrôlée, non-inf. : $p < 0,08$ IC de 95 % - de 0,07 à 0,23		

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Oxycodone

L'oxycodone a une affinité pour les récepteurs opioïdes kappa, mu et delta dans le cerveau, la moelle épinière et les organes périphériques (par exemple, l'intestin). Les principaux effets sur le SNC comprennent l'analgésie, la somnolence, les sautes d'humeur, la dépression respiratoire, la suppression de la toux, la baisse de motilité gastro-intestinale, la nausée, les vomissements et l'altération des systèmes nerveux endocrinien et végétatif.

La sélectivité de récepteur de l'oxycodone n'a pas été longuement étudiée ou caractérisée, et il semble exister une divergence entre sa faible affinité pour les récepteurs opioïdes 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 souffrant de douleurs postopératoires aiguës, on a constaté que l'oxycodone était deux fois plus puissante que la morphine.

Les opioïdes peuvent également influencer les axes hypothalamo-hypophysio-surrénalien ou hypothalamo-hypophysio-gonadique, y compris une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la concentration plasmatique de cortisol et de testostérone, ce qui peut se manifester par des symptômes cliniques.

Les études in vitro et les études expérimentales sur les animaux indiquent divers effets des opioïdes naturels, comme la morphine, sur les composants du système immunitaire; la signification clinique de ces résultats est inconnue.

Naloxone

La naloxone est un puissant antagoniste des récepteurs opioïdes kappa, mu et delta dans le cerveau, la moelle épinière et les organes périphériques (par exemple, l'intestin). Dans le SNC, la naloxone produit des effets de sevrage chez les sujets dépendants aux opioïdes. La naloxone peut soulager l'effet de constipation des opioïdes dans l'intestin.

La naloxone contenue dans un comprimé d'association médicamenteuse (oxycodone/naloxone à LC) n'a aucun effet systémique significatif sur le plan clinique lorsqu'on l'administre par voie orale en raison de sa mauvaise absorption et de sa courte demi-vie par rapport à l'oxycodone. En raison de l'antagonisme compétitif de la naloxone de l'effet induit par l'oxycodone sur les récepteurs opioïdes dans l'intestin, la naloxone réduit la constipation typiquement observée au cours d'un traitement aux opioïdes.

Dans une étude pharmacologique non clinique menée chez des rats dépendants des opioïdes, une administration intraveineuse d'oxycodone et de naloxone dans un rapport 2:1 a précipité l'apparition d'effets antagonistes opioïdes et de symptômes de sevrage dont l'ampleur était semblable à celle produite par la seule naloxone.

TOXICOLOGIE

Il n'existe aucune donnée provenant d'études sur la toxicité pour la reproduction de l'association d'oxycodone et de naloxone.

Les études menées sur les composantes seules ont indiqué que l'oxycodone n'a aucun effet sur la fertilité et le développement embryonnaire initial chez le rat mâle et le rat femelle avec des doses allant jusqu'à 8 mg/kg de masse corporelle, et n'a provoqué aucune malformation chez le rat avec des doses allant jusqu'à 8 mg/kg et chez le lapin avec des doses allant jusqu'à 125 mg/kg de masse corporelle. Cependant, chez le lapin, lors de l'évaluation statistique des fœtus individuels, on a observé une augmentation d'écarts de développement liée à la dose (augmentation des incidences de la vertèbre présacrée 27, paires supplémentaires de côtes). Lorsque ces paramètres étaient évalués statistiquement en prenant les portées en compte, seule l'incidence de la vertèbre présacrée 27 augmentait, et cela uniquement dans le groupe recevant 125 mg/kg, une concentration posologique qui a produit de graves effets pharmacotoxiques chez les animaux portants. Dans une étude portant sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, la masse corporelle F1 était plus faible à une dose de mg/kg/j par comparaison à la masse corporelle du groupe témoin, à des doses qui ont réduit le poids maternel et l'ingestion alimentaire (DSENO de 2 mg/kg de masse corporelle). On n'a constaté aucun effet sur les paramètres de développement physique, réflexologique et sensoriel, ni sur les indices de comportement et de reproduction. Les études standard sur la toxicité pour la reproduction de la naloxone administrée par voie orale indiquent qu'à des doses élevées, la naloxone n'était ni tératogène, ni embryotoxique, ni fœtotoxique, et qu'elle n'affecte pas le développement périnatal et postnatal. À des doses très élevées (800 mg/kg/jour) la naloxone a causé une augmentation des décès de rats dans la période suivant immédiatement la mise bas à des dosages qui ont produit une toxicité importante chez les rates mères (par exemple, perte de masse corporelle, convulsions). Cependant, on n'a observé aucun effet sur le développement ou le comportement des rats survivants.

Aucune étude à long terme sur la cancérogénicité de l'association d'oxycodone et de naloxone ou sur celle de l'oxycodone seul n'a été effectuée.

L'oxycodone et la naloxone en tant que composés uniques indiquent un potentiel clastogène dans les tests biologiques *in vitro*. Cependant, aucun effet semblable n'a été observé dans des

conditions in vivo, même à des doses toxiques. Les résultats indiquent que le risque de mutagénicité de **Targin** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) chez l'homme à des concentrations thérapeutiques peut être éliminé avec une certitude appropriée.

En ce qui concerne la naloxone administrée par voie orale, une étude de carcinogénicité de 24 mois a été menée chez le rat, avec des doses de naloxone allant jusqu'à 100 mg/kg/jour. Les résultats indiquent que la naloxone n'est pas carcinogène dans ces conditions.

RÉFÉRENCES

1. Culpepper-Morgan JA, Holt PR, LaRoche D, Kreek MJ. Orally administered opioid antagonists reverse both mu and kappa opioid agonist delay of gastrointestinal transit in the guinea pig. *Life Sci* 1995;56(14):1187-92.
2. Dickson PH, Lind A, Studts P, Nipper HC, Makoid M and Therkildsen D. The routine analysis of breast milk for drugs of abuse in a clinical toxicology laboratory. *J Forensic Sci* 1994;39(1):207-14.
3. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Rome II Multinational Working Teams. *The Functional Gastrointestinal Disorders*. 2nd ed. McLean, VA; Degnon Associates; 2000.
4. Gutstein HB and Akil H. Opioid Analgesics. Opioid agonist/antagonist and partial agonists. In: Brunton LB, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics*. 11th Ed. Toronto: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2006. p. 574-6.
5. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:603-11.
6. Kreek MJ, Schaefer RA, Hahn EF and Fishman J. Naloxone, a specific opioid antagonist, reverses chronic idiopathic constipation. *Lancet* 1983;5;1:261-2.
7. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY and Shen DD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: Role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:461-79.
8. Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(4):531-43.
9. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2008;13(1):56-64.
10. Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, Kath R, Reinhard K. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000;84:105-9.
11. Pappagallo M. Incidence, prevalence and management of opioid bowel dysfunction *Am J Surg* 2001;182:11S-18S.

12. 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.
13. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner, Löwenstein O, De Andrés J, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24(12):3503-12.
14. Shook JE, Watkins WD, Camporesi EM. Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *Am Rev Resp Dis* 1990;142(4):895-909.
15. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008;9(12):1144-54.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU
CONSOMMATEUR**

^NTargin®

**Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate
de naloxone à libération contrôlée**

Ce dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de Targin pour la vente au Canada et qui s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé, et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Targin. Pour toute question au sujet de ce médicament, prenez contact avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez Targin 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. En cas d'ingestion accidentelle de Targin par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.

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

**QUELS SONT LES RENSEIGNEMENTS LES PLUS
IMPORTANTES À CONNAÎTRE AU SUJET DU TARGIN?**

- Avant de les avaler, ne brisez pas les comprimés Targin, ne les mâchez pas, ne les dissolvez pas et ne les écrasez pas. Si Targin est administré de cette manière, l'oxycodone sera libérée trop vite. 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 surdose 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
- Targin ne doit pas être utilisé pour soulager les douleurs que vous ne ressentez que de temps à autre (« au besoin »).
- Prenez Targin exactement tel que vous l'a prescrit votre médecin. Les comprimés Targin de 40/20 mg ne doivent être administrés qu'à des patients qui tolèrent les opioïdes. Votre médecin vous indiquera lorsque vous

devenez tolérant aux opioïdes avec une certaine dose de Targin.

- Ne donnez jamais Targin à quelqu'un d'autre, même si cette personne présente les mêmes symptômes que les vôtres. Cela peut leur faire du tort, ou même leur 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 Targin dans un endroit sûr pour le protéger contre le vol.
- Lorsque vous n'utilisez plus Targin, vous devez rapporter les comprimés restants à votre pharmacie, qui les éliminera.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Targin est un comprimé oral à libération contrôlée qui libère lentement de l'oxycodone (un analgésique opioïde) et de la naloxone (un antagoniste opioïde) sur une période de douze heures; vous avez besoin de prendre une dose toutes les douze heures pour maîtriser votre douleur et diminuer l'effet de constipation du médicament.

Ce qu'il fait :

Les principes actifs de Targin sont l'oxycodone et la naloxone.

L'oxycodone est un médicament utilisé pour soulager la douleur modérée à aiguë nécessitant le recours continu à une préparation analgésique opioïde pendant au moins plusieurs jours.

L'oxycodone appartient à une classe de médicaments que l'on appelle communément opiacés, opioïdes ou narcotiques; cette classe comprend également la codéine, le fentanyl, l'hydromorphone et la morphine.

Il est possible que vos douleurs augmentent ou diminuent, et que votre médecin doive changer la quantité de Targin que vous prenez quotidiennement (posologie quotidienne).

La naloxone est un médicament utilisé pour empêcher les médicaments opioïdes de se lier aux récepteurs du tube digestif afin d'aider à réduire la constipation.

Quand il ne doit pas être utilisé :

Targin ne doit pas être utilisé :

- Si votre médecin ne vous l'a pas prescrit
- Si vous êtes allergique à l'oxycodone, à d'autres analgésiques opioïdes, à la naloxone ou à tout autre ingrédient contenu dans les comprimés (voir **Ingrédients non médicamenteux** :)
- Si votre douleur est légère

- Si votre douleur peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle d'autres médicaments analgésiques
- Si vous êtes atteint d'une insuffisance hépatique modérée à grave
- Si vous avez de l'asthme aigu ou de graves problèmes pulmonaires
- Si vous êtes alcoolique
- Si vous souffrez d'un traumatisme crânien
- Si vous faites des crises
- Si vous avez subi une intervention chirurgicale moins de vingt-quatre heures auparavant
- Si votre intestin grêle ne fonctionne pas correctement (iléus paralytique) ou si vous avez de fortes douleurs abdominales
- Si vous prenez, ou si 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 tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline)
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez de tomber enceinte, ou si vous allaitez
- Pour la cure de désintoxication aux narcotiques, ou chez les patients dépendants des opioïdes
- Pour l'administration par voie rectale (anale)

Les personnes de moins de 18 ans ne doivent pas prendre les comprimés **Targin**.

Ingrédients médicamenteux :

chlorhydrate d'oxycodone et chlorhydrate de naloxone

Ingrédients non médicamenteux :

Targin Comprimés à libération contrôlée : éthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, povidone K171, alcool stéarylique, talc, dioxyde de titane (E171)

En outre, le revêtement du comprimé contient les ingrédients suivants :

20/10 mg et 40/20 mg – oxyde de fer (E172)

Formes pharmaceutiques :

Comprimés de **Targin** à libération contrôlée : 10/5 mg, 20/10 mg et 40/20 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les comprimés Targin sont destinés à faire pleinement effet sur une période de douze heures lorsqu'ils sont avalés entiers. Si un comprimé est brisé, écrasé, dissous ou mâché, la dose entière sur douze heures sera rapidement absorbée par le corps. Cela peut être dangereux et causer de graves problèmes, comme une surdose pouvant être fatale.

Le comprimé de 40/20 mg ne doit pas être pris par les patients qui n'ont encore jamais pris d'opioïdes (comme Targin).

AVANT de prendre **Targin**, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous souffrez, ou avez souffert par le passé, de problèmes médicaux, en particulier des problèmes suivants :

problèmes respiratoires ou pulmonaires, traumatisme crânien, problèmes de foie ou de reins, problèmes des glandes surrénales comme la maladie d'Addison, convulsions ou crises, alcoolisme, hallucinations ou autres graves problèmes mentaux, abus d'alcool ou d'autres drogues présent ou passé ou pharmacodépendance.

Si vous avez un cancer abdominal, informez-en votre médecin ou votre pharmacien. La prise de **Targin** n'est pas recommandée aux stades avancés des cancers digestifs ou pelviens.

Si vous êtes enceinte ou prévoyez de tomber enceinte, ou si vous allaitez, informez-en votre médecin ou votre pharmacien. L'oxycodone passe dans le lait maternel et est transmise au nourrisson. Il ne faut pas utiliser **Targin** si vous êtes enceinte, en travail ou si vous allaitez.

Si vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale, ou si vous êtes sur le point d'en subir une, indiquez à votre médecin que vous prenez **Targin**.

Vous devez prendre les précautions suivantes pendant que vous prenez des comprimés **Targin** :

- Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez **Targin**, car cela pourrait augmenter les risques d'apparition d'effets secondaires dangereux
- Vous ne devez pas essayer de conduire un véhicule ou d'effectuer des tâches qui exigent une entière vivacité d'esprit jusqu'à ce que vous soyez sûr que **Targin** ne vous rend pas somnolent
- Si vous prenez d'autres médicaments en vente libre ou sur ordonnance, vous devez en informer votre médecin ou votre pharmacien, qui vous diront quoi faire.

Surconsommation, toxicomanie et dépendance physique

Tous les opioïdes présentent un risque de surconsommation ou de toxicomanie. Certains patients, en particulier ceux qui ont consommé trop de médicaments par le passé, courent un risque de surconsommation ou de toxicomanie plus élevé lorsqu'ils prennent des opioïdes, comme **Targin**. Les patients qui prennent **Targin** pendant longtemps peuvent développer une dépendance physique, et ne doivent pas interrompre soudainement la prise du médicament (voir la section « **Interruption du traitement** » dans ce dépliant).

Bien qu'il existe d'importantes différences entre la dépendance physique et la toxicomanie, les deux cas doivent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale et de discussions ouvertes avec votre médecin. Si vous avez des questions ou des préoccupations au sujet de la surconsommation, de la toxicomanie ou de la dépendance physique, veuillez en parler avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous ne devez pas prendre **Targin** si vous prenez (ou si vous avez récemment cessé de prendre) l'un des médicaments connus sous le nom d'inhibiteur de la monoamine oxydase

(par exemple, le sulfate de phénelzine, le sulfate de tranylcypromine, le moclobémide ou la sélégiline).

Les médicaments qui peuvent interagir avec **Targin** comprennent :

- L'alcool ou les autres médicaments sédatifs peuvent renforcer la somnolence et les autres effets secondaires provoqués par l'oxycodone. Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez **Targin**
- D'autres opioïdes, anesthésiants, sédatifs, hypnotiques, antidépresseurs, somnifères, phénothiazines, neuroleptiques, certains médicaments pour le cœur (par exemple, les bêtabloquants), de l'hydrate de chloral et du glutéthimide
- Des antihistaminiques ou des somnifères (ces médicaments peuvent vous rendre somnolents et faire baisser votre respiration)
- Tout médicament sans ordonnance (en vente libre)
- Tout remède à base de plantes

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les comprimés Targin doivent être avalés entiers et ne doivent pas être brisés, mâchés, dissous ou écrasés, car cela pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose excessive d'oxycodone, qui peut vous être très nocive.

N'administrez pas Targin par voie rectale.

Dose adulte habituelle :

Prenez la dose que votre médecin vous a prescrite. Les comprimés **Targin** doivent être pris toutes les douze heures (avec ou sans aliments, et avec suffisamment de liquide, par exemple de 4 à 6 onces d'eau) pour traiter la douleur et contribuer à diminuer la constipation.

La dose adulte initiale habituelle chez les patients n'ayant jamais reçu d'analgésiques opioïdes est de 10/5 mg de **Targin** toutes les douze heures. **La dose quotidienne maximale de Targin doit être limitée à 80/40 mg par jour ou à 40/20 mg toutes les douze heures.** Si vous avez besoin d'une dose plus forte, votre médecin peut vous prescrire une préparation supplémentaire d'oxycodone qui ne contient pas de naloxone.

Votre dose de Targin sera clairement indiquée sur le flacon de médicaments. Assurez-vous de suivre les consignes de l'étiquette à la lettre; cela est très important. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre médecin. Si votre médecin modifie votre posologie, assurez-vous de noter la nouvelle posologie par écrit au moment où votre médecin vous appelle ou vous examine, et suivez les nouvelles consignes à la lettre. Évaluez régulièrement votre douleur avec votre médecin pour déterminer si vous avez encore besoin de prendre **Targin**. Assurez-vous de n'utiliser **Targin** que pour le problème médical pour lequel il a été prescrit.

Il est possible que vous remarquiez la présence de comprimés dans les selles lorsque vous prenez **Targin**. Cela ne doit pas vous préoccuper; votre corps a déjà absorbé le médicament.

Interruption du traitement :

Lorsque vous n'utilisez plus **Targin**, vous devez rapporter les comprimés restants à votre pharmacie, qui les éliminera.

Consultez votre médecin pour obtenir des consignes concernant l'interruption progressive de ce médicament afin d'éviter des symptômes gênants comme les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, les éternuements, le nez qui coule, les tremblements, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la sudation, la fièvre inexpliquée, la faiblesse et les bâillements. Il ne faut pas interrompre soudainement la prise de **Targin** si vous le prenez depuis plus de quelques jours.

Renouvellement de la commande de Targin :

Vous devez obtenir de votre médecin une nouvelle ordonnance écrite chaque fois que vous devez commander **Targin** à nouveau. Par conséquent, il est important que vous preniez contact avec votre médecin au moins trois jours ouvrables avant que vous n'arriviez à la fin de votre réserve actuelle.

Surdose :

Le signe de surdose le plus important est l'affaiblissement de la respiration (respiration anormalement lente ou faible), les étourdissements, la confusion et une extrême somnolence. En cas de surdose accidentelle de **Targin**, appelez immédiatement 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.

Omission de dose :

Il est très important de ne pas oublier de prendre vos doses. 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 à la fois, à moins que votre médecin ne vous dise de le faire. Si vous oubliez de prendre plusieurs doses d'affilée, parlez à votre médecin avant de reprendre le traitement.

Ne demandez pas d'ordonnance pour ce médicament à un autre médecin, à moins que la responsabilité de la prise en charge de vos douleurs ait été transférée à un autre médecin.

Si vos douleurs augmentent ou si vous éprouvez d'autres problèmes à la suite de la prise de **Targin**, prenez immédiatement contact avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

La nausée était l'effet secondaire le plus couramment signalé au cours de l'utilisation de **Targin**. On a également signalé, lors du traitement à **Targin**, d'autres effets indésirables liés aux opioïdes, dont notamment la constipation, la diarrhée, les

vomissements, la fatigue, la céphalée et la sudation. Si ces problèmes apparaissent, parlez-en à votre médecin.

Si vous ressentez tout symptôme lié à une difficulté à respirer, comme la poitrine serrée, une respiration sifflante, une syncope ou un rythme cardiaque rapide, obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence.

Si vous avez la diarrhée au début du traitement, cela peut être dû à l'effet de la naloxone. Cela peut être un signe que la fonction intestinale revient à la normale. Une telle diarrhée peut survenir pendant les trois à cinq premiers jours du traitement. Si la diarrhée persiste après trois à cinq jours, ou si elle vous préoccupe, veuillez prendre contact avec votre médecin.

Bien qu'ils soient rares, des symptômes de sevrage comme l'agitation, des accès de transpiration et des douleurs musculaires peuvent survenir après la conversion à partir d'un autre opioïde. Si vous ressentez de tels symptômes, il est possible que vous nécessitez une surveillance particulière de la part de votre médecin.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour prendre connaissance de tous les effets indésirables potentiels pendant la prise de **Targin**, veuillez parler à votre médecin ou à votre pharmacien.*

CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Conservez le médicament à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Conservez-le dans un endroit frais et sec. Protégez-le de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.

Conservez **Targin** dans un endroit sûr afin d'éviter le vol et l'utilisation abusive.

Ne donnez pas **Targin** à toute personne pour laquelle il n'a pas été prescrit, car cela pourrait gravement lui nuire, et pourrait entraîner son décès.

Conservez **Targin** hors de la vue et de la portée des enfants. La surdose accidentelle de ce médicament par un enfant est dangereuse et peut être fatale. **En cas d'ingestion accidentelle de Targin par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.**

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701C
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 canadien de MedEffect™ Canada, à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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.

AUTRES RENSEIGNEMENTS

*Ce dépliant résume des renseignements importants au sujet de **Targin**. Si vous désirez de plus amples renseignements, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.*

Ce document, ainsi que la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels des soins de santé, se trouvent à l'adresse :

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

ou peuvent être obtenus en prenant contact avec le fabricant, Purdue Pharma, au numéro 1-800-387-5349.

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma.

® Purdue Pharma est la propriétaire de la marque déposée Targin.

Dernière révision : 20 janvier 2011