

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**<sup>N</sup>OxyContin<sup>®</sup>**  
**Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée**  
**5, 10, 15, 20, 30, 40, 60 et 80 mg**

**<sup>N</sup>Oxy•IR<sup>®</sup>**  
**Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone**  
**de 5, 10 et 20 mg**

**Purdue Pharma Std.**  
**ANALGÉSIQUE OPIACÉ**  
**ATC : N02AA05**

Purdue Pharma  
575 Granite Court  
Pickering, Ontario  
L1W 3W8

N° de contrôle : 130746 / 130747

DATE DE RÉVISION :  
25 août 2009

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **NOM DU MÉDICAMENT**

**<sup>N</sup>OxyContin<sup>®</sup>**

Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée  
5, 10, 15, 20, 30, 40, 60 et 80 mg

**<sup>N</sup>Oxy•IR<sup>®</sup>**

Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone  
5, 10 et 20 mg  
Purdue Pharma Std.

### **CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE**

Analgésique opiacé

### **ACTIONS**

L'oxycodone est un analgésique opiacé semi-synthétique qui exerce un effet agoniste au niveau de certains récepteurs opiacés saturables spécifiques dans le SNC et dans d'autres tissus. Chez l'homme, l'oxycodone produit divers effets, notamment l'analgésie, la constipation liée à une baisse de motilité gastro-intestinale, la suppression du réflexe de la toux, la dépression respiratoire liée à une baisse de l'aptitude du centre respiratoire à répondre au CO<sub>2</sub>, les nausées et les vomissements par stimulation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, les sautes d'humeur, y compris l'euphorie et la dysphorie, la sédation, l'obscurcissement des capacités mentales et des altérations des systèmes endocrinien et nerveux autonome.

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

**Oxy•IR<sup>®</sup> (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone)**

**OxyContin<sup>®</sup> (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à LC)      Monographie de produit**

Des études menées sur **OxyContin<sup>®</sup>** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) et sur **Oxy•IR<sup>®</sup>** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone) chez des volontaires en santé et chez des patients établissent l'existence d'un rapport constant entre la posologie de l'oxycodone et les concentrations d'oxycodone dans le plasma, ainsi qu'entre la concentration et les effets pharmacodynamiques. Dans un dosage analgésique à dose unique, l'effet de pointe d'**OxyContin** (20 et 30 mg) a été plus marqué que celui observé avec 10 mg d'**OxyContin** et a été équivalent à celui de deux comprimés d'oxycodone (5 mg) plus acétaminophène (325 mg) ou de 15 mg d'oxycodone à libération immédiate, mais avec une durée d'action plus longue. Dans les cas de douleur liée à l'ostéo-arthrite, **OxyContin** q12h a été plus efficace qu'un placebo pour soulager la douleur et améliorer la qualité de vie, l'humeur et le sommeil. Dans les cas de douleur cancéreuse, **OxyContin** q12h a été aussi efficace qu'**Oxy•IR** administré quatre fois par jour. Dans les cas de lombalgie, **OxyContin** q12h a été aussi efficace qu'**Oxy•IR** administré quatre fois par jour. L'ajustement de la posologie requise pour obtenir l'effet analgésique recherché a été aussi facile avec **OxyContin** qu'avec **Oxy•IR**.

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

**Pharmacocinétique :**

Après l'administration orale, l'oxycodone est absorbée à partir des voies gastro-intestinales et a une biodisponibilité relativement élevée d'environ 60-87 %. Contrairement à la morphine, l'oxycodone ne subit pas une première transformation élevée, probablement en raison de l'effet protecteur du groupement méthoxy en 3<sup>e</sup> position, un site de glycuconjugaison de la morphine. L'oxycodone est métabolisée dans le foie en noroxycodone, en oxymorphone, en noroxymorphone et leurs glucuronides. La formation d'oxymorphone et de noroxycodone se fait sous médiation du cytochrome P450 2D6 et de son cytochrome P450 3A4, respectivement. De plus, la formation de noroxymorphone se fait sous médiation du cytochrome P450 2D6 et du cytochrome P450 3A4. C'est pourquoi, le taux de formation de ces métabolites peut, en théorie, être affecté par d'autres médicaments (voir **PRÉCAUTIONS**, Interactions médicamenteuses)

Les études d'interaction médicamenteuse *in vitro* avec la noroxymorphone utilisant des microsomes de foie humain n'ont entraîné aucune inhibition significative des activités du CYP2D6 et du CYP3A4, ce qui suggère que la noroxymorphone n'altère peut-être pas le métabolisme des autres médicaments qui sont métabolisés par le CYP2D6 et le CYP3A4. On a vu que la noroxymorphone se liait au récepteur  $\mu$ -opiacé. Bien que l'oxymorphone se soit révélée active, on pense que les effets analgésiques des métabolites n'ont aucune signification clinique.

On sait que l'oxymorphone possède une activité analgésique, mais les concentrations plasmatiques sont très faibles et moins étroitement liées aux effets opiacés que celles de l'oxycodone. Bien que le rapport de l'ASC entre la noroxycodone et l'oxycodone soit d'environ 0,6 après administration orale, on a observé que la noroxycodone est un analgésique

considérablement plus faible que l'oxycodone et qu'elle ne contribue probablement pas de façon significative à l'effet analgésique de l'oxycodone. On ne connaît pas le profil d'activité analgésique des autres métabolites. La demi-vie d'élimination terminale après la prise de comprimés à libération immédiate est d'environ 4 heures. La plus grande partie des métabolites et le médicament sous forme inchangée (2,2 % sous forme conjuguée et 5,5 % sous forme non conjuguée) sont excrétés dans l'urine et les selles.

Les études pharmacocinétiques réalisées avec **OxyContin** chez des volontaires en santé démontrent que l'ASC et la  $C_{\max}$  augmentent de façon proportionnelle et que les six teneurs de comprimés sont bioéquivalentes. Dans des études à doses uniques, **OxyContin** a été absorbé dans des proportions équivalentes à celles observées avec l'oxycodone à libération immédiate, mais avec une concentration maximale moindre (rapport  $C_{\max}$  d'environ 50 %) et un délai prolongé (2,4 fois plus long) avant l'obtention de la concentration maximale ( $t_{\max}$  d'environ 2,8 heures), selon un modèle d'absorption biphasique, avec deux demi-vies apparentes d'absorption de 0,6 et 6,9 heures, qui décrivent la libération initiale d'oxycodone du comprimé, suivie d'une libération prolongée. La libération *in vitro* est indépendante du pH. Les comprimés de 15 mg, 30 mg et 60 mg d'**OxyContin** sont proportionnellement bioéquivalents aux comprimés de 40 mg d'**OxyContin** en termes d'ASC<sub>t</sub>, d'ASC<sub>INF</sub> et de  $C_{\max}$  d'oxycodone, et les valeurs moyennes de demi-vie ainsi que les valeurs médianes de  $t_{\max}$  étaient toutes semblables.

Dans les études pharmacocinétiques à l'état d'équilibre menées sur **OxyContin** q12h, les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{\max}$ ) d'oxycodone étaient équivalentes à celles obtenues avec l'administration q6h de préparations orales à libération immédiate et ont été

**Oxy•IR® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone)**

**OxyContin® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à LC) Monographie de produit**

atteintes environ 3 heures après l'administration d'**OxyContin**. L'état d'équilibre a été atteint dans les 24-36 heures suivant le début du traitement. L'absorption de l'oxycodone à partir des comprimés **OxyContin** n'est pas influencée de façon significative quand le produit est administré en présence d'aliments.

Suite à l'absorption, l'oxycodone se distribue dans l'organisme tout entier. Environ 45 % se lie aux protéines plasmatiques.

Les femmes ont, en moyenne, des concentrations plasmatiques d'oxycodone jusqu'à 25 % plus élevées que les hommes, sur une base de poids corporel ajusté. Les concentrations plasmatiques d'oxycodone augmentent d'environ 15 % chez les personnes âgées recevant **OxyContin**, de 50 à 60 % chez les patients présentant une atteinte rénale modérée et doublent à peu près chez les patients atteints de cirrhose hépatique.

### **INDICATIONS**

**OxyContin®** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) est indiqué pour le soulagement de la douleur modérée ou intense exigeant l'emploi continu d'une préparation analgésique opiacée pendant plusieurs jours ou plus.

**Oxy•IR®** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone) est indiqué pour le soulagement de la douleur modérée ou intense.

### **CONTRE-INDICATIONS**

**OxyContin®** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) et **Oxy•IR®** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone) ne doivent pas être administrés à des patients présentant : hypersensibilité aux analgésiques opiacés; asthme aigu ou autres troubles obstructifs des voies aériennes et dépression respiratoire aiguë avec hypoxie; hausse des taux de dioxyde de carbone dans le sang; cœur pulmonaire; alcoolisme aigu; delirium tremens; dépression grave du SNC; troubles convulsifs; augmentation de la pression céphalo-rachidienne ou intracrânienne; traumatisme crânien; abdomen aigu soupçonné (p. ex., iléus paralytique); prise concomitante d'inhibiteurs de la MAO (ou dans les 14 jours d'un tel traitement).

### **MISES EN GARDE**

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

Les comprimés **OxyContin** de 60 mg et 80 mg ou en dose unique supérieure à 40 mg, ne doivent servir qu'à des patients tolérants aux opiacés (voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Une dose unique supérieure à 40 mg, ou des doses quotidiennes totales supérieures à 80 mg, peuvent entraîner une dépression respiratoire mortelle lorsque administrées à des patients qui ne tolèrent pas les effets dépresseurs des opiacés sur la respiration (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

**Oxy•IR® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone)**

**OxyContin® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à LC) Monographie de produit**

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

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

Abus des formulations d'opiacés : **OxyContin** consiste en une matrice de polymère double conçue pour utilisation orale seulement. L'abus peut entraîner une surdose et le décès. Ce risque s'accroît lorsque les comprimés sont écrasés, brisés, dissous ou mâchés, et avec la consommation concomitante d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC. Avec l'abus parentéral, on peut s'attendre à ce que les excipients du comprimé, spécialement le talc, entraînent une nécrose tissulaire locale, une infection, des granulomes pulmonaires, et un risque accru d'endocardite et de lésions de valvules cardiaques.

Dépendance médicamenteuse : Comme avec les autres opiacés, la tolérance et la dépendance physique peuvent se développer à la suite de l'administration répétée d'oxycodone; son emploi s'accompagne également d'un risque de dépendance psychologique. Les comprimés **OxyContin** et **Oxy•IR** doivent donc être prescrits et utilisés avec la prudence requise pour les médicaments présentant un potentiel d'abus. Le risque d'abus ne constitue habituellement pas un problème chez les patients présentant des douleurs pour lesquelles l'oxycodone est vraiment indiquée. Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement ou l'administration d'un antagoniste des opiacés.

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

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

Dépression du SNC : On doit administrer l'oxycodone avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante d'autres analgésiques opiacés, d'anesthésiques généraux, de phénothiazines et autres tranquillisants, d'hypnosédatifs, d'antidépresseurs tricycliques et autres déprimeurs du SNC, y compris l'alcool. La dépression respiratoire, l'hypotension et la sédation profonde ou le coma peuvent en résulter.

La douleur intense a un effet antagoniste sur les effets déprimeurs subjectifs et respiratoires des analgésiques opiacés. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent se manifester rapidement. Les patients qui doivent subir une cordotomie ou une autre interruption des voies de transmission de la douleur ne devraient pas recevoir **OxyContin** ni **Oxy•IR** dans les 24 heures précédant l'intervention.

Administration pendant la grossesse : Bien que les études animales réalisées n'aient pas indiqué d'effet nocif pour le fœtus qui serait dû à l'oxycodone, on n'a pas établi que l'utilisation de l'agent est sûre en cas de grossesse. On ne prescrira **OxyContin** ou **Oxy•IR** aux femmes

enceintes que si les avantages anticipés sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus et on devrait les éviter dans la mesure du possible chez les patientes enceintes.

### **PRÉCAUTIONS**

Dépression respiratoire : On doit utiliser l'oxycodone avec une extrême prudence chez les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant de dépression respiratoire préexistante, d'hypoxie ou d'hypercapnie. Ces patients sont souvent moins sensibles à l'action stimulante du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) sur le centre respiratoire, et les effets dépresseurs de l'oxycodone sur la respiration peuvent réduire la fonction respiratoire jusqu'à l'apnée.

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

Hypotension : L'administration d'oxycodone peut entraîner une grave hypotension chez les patients dont la capacité de maintenir une tension artérielle adéquate est compromise par une baisse de la volémie ou par l'administration concomitante de médicaments comme les phénothiazines ou certains anesthésiques.

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

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

Chirurgie ambulatoire et utilisation post-opératoire : **OxyContin** n'est pas indiqué pour l'analgésie préventive (administration préopératoire pour le traitement de la douleur post-opératoire).

**OxyContin 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 médecins doivent personnaliser le traitement, en passant de la voie parentérale à orale s'il y a lieu.

Les patients qui reçoivent déjà des comprimés **OxyContin** dans le cadre d'un traitement analgésique peuvent continuer à prendre le médicament si on fait les ajustements posologiques appropriés en tenant compte de la procédure, des autres médicaments administrés y compris les médicaments péri-opératoires (voir **PRÉCAUTIONS**, Interactions médicamenteuses, Analgsiques agonistes/antagonistes opiacés mixtes) et des changements temporaires

**Oxy•IR® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone)**

**OxyContin® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à LC) Monographie de produit**

physiologiques causés par l'intervention chirurgicale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, et **PRÉCAUTIONS**, Interactions médicamenteuses).

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

**OxyContin** ne doit pas être utilisé au début de la période post-opératoire (12-24 heures après la chirurgie) à moins que le patient ne soit ambulatoire et que la fonction gastro-intestinale ne soit normale (voir aussi **PRÉCAUTIONS**, Interactions médicamenteuses, Analgésiques agonistes/antagonistes opiacés mixtes).

**Oxy•IR** devrait être utilisé avec prudence en pré-opératoire et moins de 12-24 heures après la chirurgie.

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

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

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

L'oxycodone est métabolisée en partie par le cytochrome P450 2D6 et le cytochrome P450 3A4 et en théorie, peut être affectée par d'autres médicaments. Bien que ces voies puissent être bloquées par divers médicaments, un tel blocage ne s'est pas révélé d'importance clinique significative avec cet agent.

Études de dissolution *in vitro* de l'interaction avec l'alcool : Des teneurs accrues d'alcool dans le milieu de dissolution ont entraîné une légère diminution de libération d'oxycodone des comprimés **OxyContin**.

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

### **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

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

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

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

Nausées et vomissements : Les nausées sont un effet secondaire habituel au début d'un traitement par analgésiques opiacés et on pense qu'elles sont provoquées par l'activation de la zone gâchette des chimiorécepteurs, la stimulation du système vestibulaire et le ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue quand on maintient le traitement par analgésiques opiacés. Quand on instaure un traitement par opiacé en cas de douleur chronique, on doit envisager de prescrire systématiquement un antiémétique. Chez le patient atteint de cancer, la recherche des causes des nausées devrait inclure la constipation, l'occlusion intestinale, l'urémie, l'hypercalcémie, l'hépatomégalie, l'invasion tumorale du plexus coélique et l'utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées

persistantes qui ne répondent pas à une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique liée aux opiacés et peuvent être accompagnées d'autres symptômes, y compris l'anorexie, la satiété rapide, les vomissements et la sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent au traitement chronique avec des agents de motilité digestive.

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

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

*Généraux et SNC* : acouphène, agitation, amnésie, anomalies de la pensée, anxiété, céphalées, état confusionnel, convulsions, démarche anormale, délire, dépersonnalisation, dépression, désorientation, dysphorie, euphorie, hallucinations, hypertonie, hypo-esthésie, hypotonie, insomnie, labilité émotionnelle, myosis, nervosité, pharmacodépendance, paresthésie, réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes, rêves inhabituels, secousses musculaires involontaires, syndrome de sevrage des drogues,

tolérance au médicament, tremblements, troubles de la parole, troubles visuels et vertige

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Traitement : On verra d'abord à établir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies respiratoires et la ventilation contrôlée ou assistée. Le chlorhydrate de

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

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

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

**Oxy•IR® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone)**

**OxyContin® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à LC) Monographie de produit**

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

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**Les comprimés OxyContin® doivent être avalés entiers et ne doivent être ni brisés, ni mâchés, ni dissous, ni écrasés, puisque cela peut entraîner une libération et une absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'oxycodone.**

**Les comprimés OxyContin de 60 mg et 80 mg, ou une dose unique supérieure à 40 mg ne doivent servir qu'aux patients tolérant les opiacés. Une dose unique supérieure à 40 mg, ou des doses quotidiennes totales supérieures à 80 mg, peuvent causer une dépression respiratoire mortelle si administrées à des patients qui ne tolèrent pas les effets respiratoires dépresseurs des opiacés.**

**OxyContin** ne doit pas être utilisé au début de la période post-opératoire (12 - 24 heures après la chirurgie) à moins que le patient ne soit ambulatoire et que sa fonction gastro-intestinale ne soit normale. **OxyContin** n'est pas indiqué pour l'administration rectale.

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

**Oxy•IR<sup>®</sup>** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone)

**OxyContin<sup>®</sup>** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à LC) **Monographie de produit**

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

**Oxy•IR<sup>®</sup>** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone)

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

**OxyContin<sup>®</sup>** (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée)

La dose adulte initiale usuelle d'**OxyContin** pour les patients qui n'ont pas déjà reçu d'analgésiques opiacés est de 10 ou 20 mg aux 12 heures.

Patients recevant présentement des opiacés : On peut faire passer les patients qui reçoivent d'autres préparations orales d'oxycodone à un traitement par comprimés **OxyContin** à la même posologie quotidienne totale d'oxycodone, divisée en deux doses égales d'**OxyContin** administrées à 12 heures d'intervalle.

Pour les patients qui reçoivent un autre opiacé, on doit calculer « la dose équivalente en oxycodone orale » de l'analgésique utilisé. Après avoir déterminé la posologie quotidienne totale de l'analgésique utilisé, on peut utiliser le TABLEAU 1 pour calculer la posologie quotidienne approximative d'oxycodone orale qui devrait procurer une analgésie équivalente. Cette posologie quotidienne totale d'oxycodone orale doit alors être divisée en deux doses égales d'**OxyContin** administrées à 12 heures d'intervalle. Habituellement, il est approprié de traiter un patient avec un seul opiacé à la fois.

Les patients qui reçoivent 1 à 5 comprimés ou capsules par jour d'une association à doses fixes d'un opiacé et d'un non-opiacé renfermant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine devraient commencer le traitement par **OxyContin** avec 10 à 20 mg q12h. Pour ceux qui reçoivent 6 à 9 comprimés ou capsules par jour d'une association à doses fixes d'un opiacé et d'un non-opiacé renfermant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine, on devrait utiliser une dose initiale de 20 à 30 mg q12h; pour ceux recevant 10 à 12 comprimés ou capsules par jour d'une association à doses fixes d'un opiacé et d'un non-opiacé renfermant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine, on suggère une dose initiale de 30 à 40 mg q12h. Pour ceux qui reçoivent > 12 comprimés/capsules par jour d'une association à doses fixes d'un opiacé et d'un non-opiacé renfermant 5 mg d'oxycodone ou 30 mg de codéine, on basera la conversion sur la posologie quotidienne totale d'opiacé administrée.

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

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

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

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

Ajustement ou baisse de la posologie : Une fois qu'on a obtenu un soulagement satisfaisant de la douleur, on tentera de façon régulière de réévaluer les besoins en analgésique opiacé. Si on doit arrêter le traitement, on peut réduire la dose de l'opiacé selon la procédure suivante : la moitié de la posologie quotidienne antérieure q12h (**OxyContin**) ou q6h (**Oxy•IR**) pendant les deux premiers jours, suivie d'une réduction de 25 % tous les deux jours.

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

**TABLEAU I**  
**ANALGÉSIFIQUES OPIACÉS : ÉQUIVALENCE ANALGÉSIFIQUE APPROXIMATIVE<sup>1</sup>**

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

## Références :

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

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

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

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

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

<sup>†</sup> Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996;335:1124-1132.

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

<sup>4</sup> Basé sur l'oxycodone orale comme entité simple dans la douleur aiguë.

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

<sup>6</sup> Ces agents ne sont pas recommandés pour le traitement de la douleur chronique.

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

**Oxy•IR® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone)**

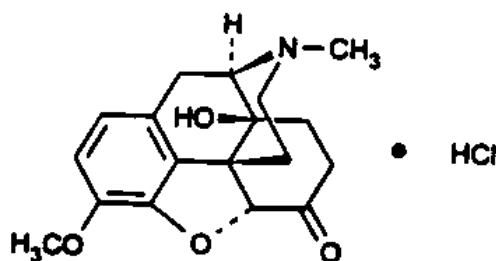
**OxyContin® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à LC) Monographie de produit**

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

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

Nom commun : Chlorhydrate d'oxycodone

Structure :



Formule moléculaire : C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>•HCl

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

Poids moléculaire : 351,83

Aspect : Poudre cristalline inodore, blanche à blanc cassé.

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

Point de fusion : 218 à 223 °C.

**Oxy•IR® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone)**

**OxyContin® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à LC) Monographie de produit**

**Composition :**

Ingrédient actif : Chlorhydrate d'oxycodone

Ingrédients non médicinaux :

**OxyContin® (toutes teneurs)** : acrylate de polyméthyle, alcool stéarylique, lactose, povidone, stéarate de magnésium, talc, triacétine

***Pelliculage de 5 mg :***

Opadry® bleu :  
bleu brillant F.C.F.  
hydroxypropylméthylcellulose  
polyéthylèneglycol  
dioxyde de titane

***Pelliculage de 15 mg :***

Opadry® gris :  
hydroxypropylméthylcellulose  
oxyde de fer  
polyéthylèneglycol  
dioxyde de titane

***Pelliculage de 30 mg :***

Opadry® brun :  
hydroxypropylméthylcellulose  
oxyde de fer  
polyéthylèneglycol  
polysorbate 80  
dioxyde de titane

***Pelliculage de 60 mg :***

Opadry® rouge :  
hydroxypropylméthylcellulose  
oxyde de fer  
polyéthylèneglycol  
polysorbate 80  
dioxyde de titane  
allura rouge laque d'aluminium

***Pelliculage de 10 mg :***

Opadry® blanc :  
hydroxypropylméthylcellulose  
hydroxypropylcellulose  
polyéthylèneglycol  
dioxyde de titane

***Pelliculage de 20 mg :***

Opadry® rose :  
hydroxypropylméthylcellulose  
oxyde de fer  
polyéthylèneglycol  
polysorbate 80  
dioxyde de titane

***Pelliculage de 40 mg :***

Opadry® jaune :  
hydroxypropylméthylcellulose  
oxyde de fer  
polyéthylèneglycol  
polysorbate 80  
dioxyde de titane

***Pelliculage de 80 mg :***

Opadry® vert :  
laque d'aluminium de carmin d'indigo  
hydroxypropylméthylcellulose  
hydroxypropylcellulose  
oxyde de fer  
polyéthylèneglycol  
dioxyde de titane

**Oxy•IR<sup>®</sup> (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone)**

**OxyContin<sup>®</sup> (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à LC) Monographie de produit**

**Oxy•IR<sup>®</sup> (toutes teneurs)** : acide stéarique, cellulose microcristalline, crospovidone, lactose

*Suspension de l'enrobage* : Opadry<sup>®</sup> blanc :

hydroxypropylméthylcellulose

hydroxypropylcellulose

dioxyde de titane

polyéthylèneglycol

**Stabilité et recommandations de conservation :**

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

### **DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

Les comprimés **OxyContin<sup>®</sup>** (chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 5 mg sont des comprimés ronds, non sécables, bleu pâle, biconvexes, portant l'impression CDN d'un côté et la teneur en mg de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

Les comprimés **OxyContin<sup>®</sup>** (chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 10 mg sont des comprimés ronds, non sécables, blancs, biconvexes, portant l'impression CDN d'un côté et la teneur en mg de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

Les comprimés **OxyContin<sup>®</sup>** (chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 15 mg sont des comprimés ronds, non sécables, gris, biconvexes, portant l'impression CDN d'un côté et la teneur en mg de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

**Oxy•IR® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone)**

**OxyContin® (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à LC) Monographie de produit**

Les comprimés **OxyContin®** (chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 20 mg sont des comprimés ronds, non sécables, roses, biconvexes, portant l'impression CDN d'un côté et la teneur en mg de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

Les comprimés **OxyContin®** (chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 30 mg sont des comprimés ronds, non sécables, bruns, biconvexes, portant l'impression CDN d'un côté et la teneur en mg de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

Les comprimés **OxyContin®** (chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 40 mg sont des comprimés ronds, non sécables, jaunes, biconvexes, portant l'impression CDN d'un côté et la teneur en mg de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

Les comprimés **OxyContin®** (chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 60 mg sont des comprimés ronds, non sécables, rouges, biconvexes, portant l'impression CDN d'un côté et la teneur en mg de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

Les comprimés **OxyContin®** (chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée) de 80 mg sont des comprimés ronds, non sécables, verts, biconvexes, portant l'impression CDN d'un côté et la teneur en mg de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

Les comprimés **Oxy•IR®** (chlorhydrate d'oxycodone) de 5 mg sont des comprimés ronds, sécables, blancs, biconvexes, portant l'impression **Oxy•IR** d'un côté et 5 de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

**Oxy•IR<sup>®</sup> (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone)**

**OxyContin<sup>®</sup> (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à LC) Monographie de produit**

Les comprimés **Oxy•IR<sup>®</sup>** (chlorhydrate d'oxycodone) de 10 mg sont des comprimés blancs, sécables, en forme de capsule, portant l'impression **Oxy•IR** d'un côté et 10 de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

Les comprimés **Oxy•IR<sup>®</sup>** (chlorhydrate d'oxycodone) de 20 mg sont des comprimés blancs, sécables, de forme ovale, portant l'impression **Oxy•IR** d'un côté et 20 de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de plastique opaque de 50 comprimés.

## **PHARMACOLOGIE**

### Pharmacodynamique :

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

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

L'oxycodone s'est révélée être 2 à 4 fois plus puissante que la morphine après l'administration sous-cutanée et l'administration intrapéritonéale chez des rats. Des études cliniques réalisées

auprès de patients souffrant de douleur post-opératoire aiguë ont indiqué que l'oxycodone est deux fois plus puissante que la morphine.

### **TOXICOLOGIE**

Après administration sous-cutanée d'oxycodone à des souris, la DL<sub>50</sub> a été de 275 à 340 mg/kg. La dose létale la plus faible a été de 200 mg/kg après administration sous-cutanée à des souris. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues pour la morphine. Dans une étude préliminaire de 12 jours réalisée chez des lapins, aucun effet toxique lié au médicament n'a été détectable à la dose de 5 mg/kg. Des doses de 25, 75 et 150 mg/kg ont été associées à des effets pharmacotoxiques variables et passagers, typiques du traitement avec des doses élevées d'opiacés chez les animaux (baisse d'activité, baisse ou disparition de la défécation, et convulsions). Des études de reproduction ont été réalisées chez des rates et des lapines avec des doses s'élevant jusqu'à 3 et 47 fois plus, respectivement, que les doses habituelles chez l'homme; elles n'ont pas indiqué d'altération de la fécondité ni d'effet nocif chez le fœtus, qui pourraient être liés à l'oxycodone. On ne dispose toutefois pas d'études adéquates et bien contrôlées qui aient été réalisées auprès de femmes enceintes et aucune étude sur la fertilité ou les effets postnatals de l'exposition extra-utérine n'a été menée.

L'oxycodone ne s'est pas révélée mutagène dans les dosages d'Ames Salmonella et d'E. coli avec et sans activation métabolique à des doses allant jusqu'à 5 000 µg, dans le test d'aberration chromosomique dans les lymphocytes humains en l'absence d'activation métabolique à des doses allant jusqu'à 1 500 µg/mL et avec activation 48 heures après une exposition à des doses allant jusqu'à 5 000 µg/mL, et dans le test in vivo du micronoyau de la moelle osseuse chez la

souris à des taux plasmatiques allant jusqu'à 48 µg/mL. On a obtenu des résultats mutagènes en présence de l'activation métabolique dans le test d'aberration chromosomique chez l'humain (à une dose supérieure ou égale à 1 250 µg/mL) après 24 mais non 48 heures d'exposition et dans le dosage du lymphome de la souris à des doses de 50 µg/mL ou plus avec activation métabolique et à 400 µg/mL ou plus sans activation métabolique. Les données de ces tests indiquent que le risque génotoxique pour l'humain peut être qualifié de faible.

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

**RÉFÉRENCES**

1. Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, Houde RW. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. I. Comparisons of oral with intramuscular codeine and of oral with intramuscular oxycodone. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;207:92-100.
2. Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, Houde RW. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. II. Comparisons of intramuscular oxycodone with intramuscular morphine and codeine. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;207:101-8.
3. Chen ZR, Irvine RJ, Somogyi AA, Bochner F. Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. *Life Sciences* 1991;48:2165-71.
4. Dickson PH, Lind A, Studts P, Nipper HC, Makoid M, Makoid M, et coll. The routine analysis of breast milk for drugs of abuse in a clinical toxicology laboratory. *J Forensic Sci* 1994;39(1):207-14.
5. Fleischmann R, Hale M, Wild J, Salzman R, Iwan T, Kaiko R, Lacouture P. Treatment of chronic low back pain (LBP) with around-the-clock CR oxycodone administration: A pk/pd model. Proceedings of the American Pain Society 14th Annual Scientific Meeting; 1995 November 9-12; Los Angeles, CA. U.S.A. Abstract #95883. p. A-147.
6. Glare PA, Walsh TC. Dose-ranging study of oxycodone for chronic pain in advanced cancer. *J Clin Oncology* 1993;11:973-8.

7. Heiskanen T, Olkkola KT and Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. Clin Pharmacol Ther 1998;64:603-11.
8. Kaiko R, Benziger D, Cheng C, Hou Y, Grandy R. Clinical pharmacokinetics of controlled-release oxycodone in renal impairment. Clin Pharmacol Ther 1996;59(2):130(PI-3).
9. Kaiko R, Grandy R, Hou Y, Benziger D. Controlled-release oxycodone pharmacokinetics/pharmacodynamics in hepatic cirrhosis. Proceedings of the American Pain Society 14th Annual Scientific Meeting; 9-12 novembre 1995; Los Angeles, CA. U.S.A. Abstract #95881. p. A-146.
10. Kaiko R, Lacouture P, Hopf K, Brown J, Goldenheim P. Analgesic onset and potency of oral controlled-release (CR) oxycodone and CR morphine. Clin Pharmacol Ther 1996;59(2):130(PI-4).
11. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. Clin Pharmacol Ther 1990;47:639-46.
12. Kaplan R, Parris W, Citron M, Croghan M, Herbst L, Rosenbluth R et coll. Decrease in opioid-related adverse events during chronic therapy with controlled-release oxycodone

in cancer pain patients. Proceedings of the American Pain Society 14th Annual Scientific Meeting; 9-12 novembre 1995; Los Angeles, CA. U.S.A. Abstract #95882. p. A-146.

13. Leow KP, Smith MT, Williams B, Cramond T. Single-dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in patients with cancer. Clin Pharmacol Ther 1992;52:487-95.
14. Leow KP, Wright AWE, Cramond T, Smith MT. Determination of the serum protein binding of oxycodone and morphine using ultrafiltration. Ther Drug Monit 1993;15:440-7.
15. Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, Reder RF, Stanski DR. Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. Br J Clin Pharmacol 1996;42:747-56.
16. 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.
17. Pöyhiä R, Kalso E, Seppälä T. Pharmacodynamic interactions of oxycodone and amitriptyline in healthy volunteers. Current Ther Res 1992;51:739-49.

18. Roth S, Burch F, Fleischmann R, Dietz F, Rutstein J, Iwan T et coll. The effect of controlled-release (CR) oxycodone on pain intensity and activities in patients with pain secondary to osteoarthritis. Proceedings of the American Pain Society 14th Annual Scientific Meeting; 9-12 novembre 1995 ; Los Angeles, CA. U.S.A. Abstract #95884. p. A-147.
19. Sunshine A, Olson NZ, Colon A, Rivera J, Fitzmartin R, Grandy R. Onset and duration of analgesia for controlled-release vs. immediate-release oxycodone alone and in combination with acetaminophen in postoperative pain. Clin Pharmacol Ther 1995;57:137.
20. Weinstein SH, Gaylord JC. Determination of oxycodone in plasma and identification of a major metabolite. J Pharm Sciences 1979;68:527-8.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<sup>N</sup>OxyContin®

Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée

<sup>N</sup>Oxy-IR®

Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone

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

### À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

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

#### Ce qu'il fait :

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

L'oxycodone appartient à une classe de médicaments qu'on appelle habituellement opiacés, opioïdes ou narcotiques et comprend aussi la codéine, le fentanyl, l'hydromorphone et la morphine.

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

#### Quand ne pas l'utiliser :

**OxyContin** ou **Oxy-IR** ne devrait pas être utilisé si :

- votre médecin ne l'a pas prescrit pour vous;
- vous êtes allergique à l'oxycodone, aux opiacés ou à tout autre ingrédient des comprimés; (voir **Les ingrédients non médicinaux sont :**)
- votre douleur est légère;
- votre douleur peut être maîtrisée par l'utilisation occasionnelle de tout autre analgésique;
- vous souffrez d'asthme grave ou de problèmes pulmonaires graves;
- vous souffrez d'alcoolisme;
- vous souffrez d'un traumatisme crânien;

- vous souffrez de convulsions;
- vous avez subi une chirurgie depuis moins de 12-24 heures et vous ne prenez pas d'**OxyContin** juste avant la chirurgie;
- vous souffrez d'une pathologie où l'intestin grêle ne fonctionne pas correctement (iléus paralytique) ou vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous prenez ou avez pris au cours des deux dernières semaines, un médicament inhibiteur de la monoamine oxydase (p. ex., Nardil®, Parnate®).

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

Les personnes de moins de 18 ans ne devraient pas prendre de comprimés **OxyContin** ou **Oxy-IR**.

L'utilisation des comprimés **OxyContin** ou **Oxy-IR** durant la grossesse devrait être évitée autant que possible. On ignore quels pourraient être les effets du médicament sur le fœtus.

#### L'ingrédient médicinaux est :

Le chlorhydrate d'oxycodone.

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés à libération contrôlée **OxyContin** : hydroxypropyl-méthylcellulose (hypromellose), lactose, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol (Macrogel 400), acrylate de polyméthyl, providone, alcool stéarique, talc, dioxyde de titane, triacétine. De plus, le pelliculage des comprimés contient les ingrédients suivants :

- 5 mg – bleu brillant F.C.F.
- 10 mg – hydroxypropylcellulose
- 15 mg – oxyde de fer
- 20 mg, 30 mg et 40 mg – polysorbate 80 et oxyde de fer
- 60 mg – polysorbate 80, rouge allura, laque d'aluminium et oxyde de fer
- 80 mg – hydroxypropylcellulose, oxyde de fer, laque d'aluminium (carmin d'indigo)

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

#### Les formes posologiques sont :

Comprimés à libération contrôlée **OxyContin** : 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg et 80 mg.

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

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Les comprimés OxyContin sont conçus pour agir correctement sur une période de 12 heures lorsqu'ils sont avalés entiers. Si un comprimé est brisé, écrasé, dissous ou mâché, la dose complète de 12 heures sera absorbée**

**rapidement dans votre organisme. Cela peut être dangereux, pouvant causer des problèmes graves comme un surdosage, qui peut être mortel.**

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

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

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes enceinte, si vous prévoyez de l'être ou si vous allaitez. **OxyContin** ou **Oxy-IR** passera dans le lait maternel et fera du tort au bébé. **OxyContin** ou **Oxy-IR** doit être évité dans la mesure du possible chez les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent. Si votre bébé montre des signes de somnolence accrue plus que d'habitude, de la difficulté à s'allaiter au sein, de la difficulté à respirer, ou de la faiblesse, parlez-en immédiatement au médecin du bébé. Si vous ne pouvez rejoindre le médecin tout de suite, amenez le bébé à une salle d'urgence.

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

Vous devriez prendre les précautions suivantes pendant que vous prenez les comprimés **OxyContin** ou **Oxy-IR** :

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

#### **Abus, toxicomanie et dépendance physique**

Il y a un risque d'abus ou de toxicomanie avec tous les opiacés. Certains patients, surtout ceux qui ont abusé des drogues dans le passé, peuvent courir un risque plus élevé d'abuser ou de développer une toxicomanie pendant qu'ils prennent des opiacés, comme **OxyContin** ou **Oxy-IR**. Les patients qui ont pris **OxyContin** ou **Oxy-IR** pendant un certain temps peuvent développer une dépendance physique, et ne devraient pas arrêter brusquement de le prendre. Voir la section « **Arrêt** » de ce dépliant.

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

#### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Vous ne devriez pas prendre **OxyContin** ou **Oxy-IR** si vous prenez présentement (ou avez récemment arrêté de prendre) l'un des remèdes appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (p. ex., Nardil<sup>®</sup>, Parnate<sup>®</sup>).

Les médicaments qui peuvent interagir avec **OxyContin** ou **Oxy-IR** sont les suivants :

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

#### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

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

**OxyContin** n'est pas recommandé pour l'administration rectale.

#### **Dose habituelle :**

Prenez la dose prescrite par votre médecin. Les comprimés **OxyContin** devraient être pris régulièrement aux 12 heures (avec 4 à 6 oz d'eau) pour prévenir la douleur toute la journée et toute la nuit.

Les comprimés **Oxy-IR** devraient être pris habituellement aux 6 heures (avec 4 à 6 oz d'eau), suivant les instructions du médecin.

**Votre dose d'OxyContin ou d'Oxy-IR sera clairement étiquetée sur le flacon de médicament. Assurez-vous de suivre exactement les directives sur l'étiquette; cela est très important. N'augmentez ni ne diminuez votre dose sans consulter votre médecin.** Si votre posologie est changée par votre médecin, assurez-vous de l'écrire au moment où votre médecin vous appelle ou vous voit, et suivez exactement les nouvelles directives. Réexaminez votre douleur régulièrement avec votre médecin pour déterminer si vous avez toujours

besoin d'**OxyContin** ou d'**Oxy-IR**. Assurez-vous d'utiliser **OxyContin** ou **Oxy-IR** seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Vous pourriez constater la présence de comprimés dans vos selles lorsque vous prenez **OxyContin**. Ne vous inquiétez pas, votre organisme a absorbé le médicament.

#### **Arrêt :**

Après avoir arrêté de prendre **OxyContin** ou **Oxy-IR**, vous devriez rapporter les comprimés inutilisés à votre pharmacien pour être détruits.

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

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

#### **Renouvellement d'OxyContin ou d'Oxy-IR :**

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

#### **Surdose :**

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

#### **Dose manquée :**

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

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

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

### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires les plus communs que vous pourriez éprouver sont les suivants : constipation, nausée, somnolence, étourdissement, vomissements, démangeaisons, mal de tête, sécheresse de la bouche, faiblesse et transpiration. Informez votre médecin si ces problèmes surviennent. Votre médecin peut prescrire un laxatif et un émoullient fécal pour vous aider à soulager la constipation pendant que vous prenez **OxyContin** ou **Oxy-IR**.

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

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

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

### **COMMENT LE CONSERVER**

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

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

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

Gardez **OxyContin** ou **Oxy-IR** hors de la portée des enfants. Une surdose accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort.

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, grâce à son Programme Canada Vigilance, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous soupçonnez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en avvertir Canada Vigilance :

Par téléphone (numéro sans frais) : 866 234-2345

Par télécopieur (numéro sans frais) : 866 678-6789

Par internet : [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)

Par courriel : [CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca](mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca)

Par courrier :

Canada Vigilance National Office

Bureau de renseignements sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé sur le marché

Directorat des produits de santé sur le marché

Direction générale des produits de santé et des aliments

Santé Canada

Tunney's Pasture, AL 0701C

Ottawa ON K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur le traitement des effets secondaires, veuillez contacter votre prestataire de soins de santé avant d'avertir Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de consultation médicale.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

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

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

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

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

Ce dépliant a été préparé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 25 août 2009