MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

[N]TARGIN®

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

Comprimés à 5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg et 40/20 mg, pour voie orale

Norme de Purdue Pharma

Analgésique opioïde

Purdue Pharma
3381 Steeles Avenue East, bureau 310
Toronto (Ontario)
M2H 3S7

Date d'autorisation initiale :
16 décembre 2009

Date de révision :
08 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 273393

TARGIN® est une marque de commerce de Purdue Pharma.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2023-10
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2023-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicomanie, abus et mésusage	2023-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance	2023-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	2023-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux	2023-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	2023-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire	2023-10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale	2023-10

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 5

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 7
4.1 Considérations posologiques 7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 8
4.4 Administration 11
4.5 Dose omise 12

5 SURDOSAGE 12

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 13

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 14
7.1 Populations particulières 25
7.1.1 Femmes enceintes 25
7.1.2 Femmes qui allaitent 25
7.1.3 Enfants (< 18 ans) 26
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) 26

8 EFFETS INDÉSIRABLES 26
8.1 Aperçu des effets indésirables 26
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 27
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 30
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 34

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 35
9.1 Interactions médicamenteuses graves 35
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 35
9.3 Interactions médicament-comportement 36
9.4 Interactions médicament-médicament 36
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 37
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 38

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 38
10.1 Mode d'action 38
10.2 Pharmacodynamie 38
10.3 Pharmacocinétique 40

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 45

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 46

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 46

14 ÉTUDES CLINIQUES 48
14.1 Études cliniques par indication 48

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 59

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 60

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TARGIN (chlorhydrate d'oxycodone et chlorhydrate de naloxone) est un comprimé à libération contrôlée dont l'effet thérapeutique est double. Le composant d'oxycodone dans TARGIN est indiqué pour le soulagement de la douleur suffisamment intense pour exiger l'emploi quotidien, continu et à long terme d'un traitement opioïde, et si :

- la douleur répond aux opioïdes; et
- la douleur n'est pas soulagée efficacement par d'autres options thérapeutiques.

Le composant naloxone dans TARGIN est indiqué pour le soulagement de la constipation causée par les opioïdes.

TARGIN ne doit pas être utilisé comme un analgésique à prendre « au besoin » (prn).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de TARGIN n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication dans cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge.

En général, il convient de faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose chez une personne âgée et de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux. La posologie doit être ajustée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité de chaque patient (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

TARGIN est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- chez les patients atteints d'occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou soupçonnée (par exemple, une occlusion intestinale, un rétrécissement), de toute maladie ou de tout trouble qui affecte le transit intestinal (par exemple, un iléus de n'importe quel type);
- pour l'administration par voie rectale (voir 7 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 bronchique aigu ou grave, d'un trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'un état de mal asthmatique;
- chez les patients souffrant de dépression respiratoire aiguë, d'une hausse des taux de dioxyde de carbone (CO_2) 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 système nerveux central (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 (voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES; 7.1.1 Femmes enceintes; 7.1.2 Femmes qui allaitent; et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes; Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes);
- 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 ou grave (catégories B et C de la classification de Child-Pugh);
- chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- *Restrictions concernant l'utilisation*

En raison des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage liés à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées, et des risques plus élevés de surdose et de décès avec les préparations opioïdes à libération contrôlée, TARGIN doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (par exemple, les analgésiques non opioïdes) se sont révélées inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne seraient pas en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

- *Toxicomanie, abus et mésusage*

TARGIN présente des risques de toxicomanie, d'abus et de mésusage liés à l'utilisation des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Avant de prescrire TARGIN, il faut évaluer les risques pour chaque patient, et tous les patients doivent être surveillés de manière régulière afin de prévenir l'apparition de ces comportements ou affections (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Toxicomanie, abus et mésusage).

TARGIN doit être entreposé dans un endroit sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

- *Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital :* 5 SURDOSAGE

Une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle pourrait survenir avec l'utilisation de TARGIN. Les bébés exposés au médicament *in utero* ou par le lait maternel présentent un risque de dépression respiratoire menaçant le pronostic vital pendant l'accouchement ou l'allaitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale pour déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement à l'instauration du traitement par TARGIN ou à la suite d'une augmentation de la dose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, Dépression respiratoire).

TARGIN doit être avalé entier. Le fait de couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés TARGIN peut entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'oxycodone (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Toxicomanie, abus et mésusage). De plus, les patients doivent être informés des dangers associés à la prise d'opioïdes, y compris les surdoses mortelles.

- *Exposition accidentelle*

Même une seule dose de TARGIN ingérée de manière accidentelle, en particulier par un enfant, peut donner lieu à une surdose mortelle d'oxycodone (pour connaître les directives relatives à une élimination adéquate, voir 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).

- *Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes*

L'emploi prolongé de TARGIN par la mère pendant la grossesse peut causer un syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, un trouble pouvant mettre la vie en danger (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes; Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes).

- *Interaction avec l'alcool*

La prise concomitante d'alcool et de TARGIN doit être évitée parce qu'elle peut entraîner des effets additifs dangereux pouvant causer des lésions graves ou la mort (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, et 9.3 Interactions médicament-comportement).

- *Risques associés à l'utilisation concomitante avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC*

L'utilisation concomitante d'un opioïde avec des benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).

- Réserver toute prescription concomitante de TARGIN et d'une benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC aux patients chez qui tous les autres traitements sont inadéquats.
- Limiter la posologie et la durée au minimum requis.
- Suivre les patients pour détecter d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Toutes les doses d'opioïdes comportent un risque inhérent d'effets indésirables mortels ou non mortels. Ce risque augmente avec la dose. Pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse et non palliative, il est recommandé de ne pas dépasser 60 mg (90 mg d'équivalent morphine) d'oxycodone par jour. Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire TARGIN, car la probabilité d'effets indésirables graves peut dépendre du type d'opioïde, de la durée du traitement, de l'intensité de la douleur de même que du niveau de tolérance du patient. De plus, il faut évaluer systématiquement le niveau de douleur pour connaître la dose la plus appropriée et savoir s'il faut poursuivre l'utilisation de TARGIN (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Modification ou réduction de la posologie).

- TARGIN doit être utilisé uniquement chez les patients pour qui les autres options thérapeutiques (par exemple, les analgésiques non opioïdes) se sont révélées inefficaces, ne sont pas tolérées ou ne seraient pas en mesure de fournir un soulagement approprié de la douleur.

- Les comprimés TARGIN doivent être avalés entiers. Le fait de couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés TARGIN pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'oxycodone (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Toxicomanie, abus et mésusage).

- 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 la teneur la plus faible de TARGIN; il convient de leur prescrire des médicaments de secours adéquats, et d'ajuster la posologie afin d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables. Les doses de TARGIN doivent être personnalisées et évaluées à intervalles réguliers.

- Les comprimés TARGIN à 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 mortelle lorsqu'elles sont administrées à des patients qui ne tolèrent pas les effets de dépression respiratoire des opioïdes à des doses équivalentes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, Dépression respiratoire et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).

- L'administration de TARGIN par voie rectale est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

- L'administration de TARGIN est contre-indiquée au cours de la période périopératoire, soit dans les 24 heures précédant ou suivant une intervention chirurgicale (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). TARGIN n'est pas indiqué pour le soulagement de la douleur 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 24 heures

précédentes et ne doivent pas le recevoir pendant la période suivant immédiatement l'intervention. Par la suite, si le traitement par TARGIN doit être poursuivi après le rétablissement du patient, il faut lui administrer une nouvelle posologie qui répond à ses nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur.

- Dans les études réalisées à l'état d'équilibre, l'efficacité analgésique de TARGIN est équivalente à celle de la préparation d'oxycodone à libération contrôlée OxyContin®. Dans les études cliniques sur TARGIN, seuls les patients qui avaient auparavant été traités par de l'oxycodone sont passés à TARGIN. Jusqu'à ce jour, aucune expérience clinique n'a évalué le passage d'autres analgésiques à TARGIN.

- Les doses de TARGIN doivent être personnalisées selon l'état de chaque patient et doivent être évaluées à intervalles réguliers. L'optimisation appropriée de la posologie en fonction de la douleur du patient doit viser l'administration régulière de la plus faible dose possible de TARGIN permettant d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur. La posologie doit être personnalisée 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 dose 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 par TARGIN, suivi du passage à un autre opioïde, on peut s'attendre à l'apparition de symptômes associés à une motilité réduite des intestins.

- Objectifs thérapeutiques et arrêt du traitement

  Avant l'instauration du traitement par TARGIN, le professionnel de la santé et le patient doivent s'entendre sur une stratégie thérapeutique qui établira la durée et les objectifs du traitement ainsi qu'un plan pour l'arrêt du traitement, conformément aux lignes directrices pour la prise en charge de la douleur. Durant le traitement, les contacts entre le patient et le professionnel de la santé doivent être fréquents pour que ce dernier puisse évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, envisager l'arrêt éventuel du traitement et ajuster la posologie, au besoin. Une surveillance étroite et régulière est nécessaire pour établir la dose d'entretien requise.

- Durée du traitement

  L'oxycodone ne doit pas être utilisée plus longtemps que nécessaire.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Enfants (< 18 ans)

  L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 1.1 Enfants).

- Adultes (≥ 18 ans)

  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, ainsi que des antécédents médicaux et analgésiques.

  - Patients ne recevant pas d'opioïdes au moment de l'instauration du traitement par TARGIN

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

    Les comprimés à 5/2,5 mg permettent de faibles augmentations de la dose et sont destinés à être utilisés pour des ajustements posologiques. Veuillez noter que la biodisponibilité proportionnelle du comprimé à 5/2,5 mg par rapport aux autres teneurs de TARGIN n'a pas été établie. La prise de plusieurs comprimés à 5/2,5 mg ne doit pas remplacer la prise de comprimés TARGIN de teneurs plus élevées.

  - Patients recevant actuellement des opioïdes

    Les patients qui sont en cours de traitement par 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 en continu au début du traitement par TARGIN. Dans les études cliniques sur TARGIN, seuls les patients qui avaient auparavant été traités par de 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 12 heures d'intervalle; par la suite, il faut effectuer une évaluation et ajuster la dose en conséquence. 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 l'administration de toutes les préparations analgésiques prises en continu. Les patients doivent commencer avec la teneur la plus faible de TARGIN; il convient de leur prescrire des médicaments de secours adéquats, et d'ajuster la posologie afin d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables. Les doses de TARGIN doivent être personnalisées et évaluées à intervalles réguliers.

- Ajustement posologique

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

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 permettra d'atteindre l'objectif global du traitement, à savoir un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables. L'ajustement posologique peut se faire tous les un à deux jours jusqu'à l'obtention d'une dose stable (voir également 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Prise en charge des effets indésirables prévus liés aux opioïdes).

L'augmentation ultérieure des doses de TARGIN doit être personnalisée selon le soulagement de la douleur et la tolérance du patient, et des médicaments de secours appropriés doivent être prescrits (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Prise en charge des patients ayant besoin de médicaments de secours). Si les douleurs surviennent de manière répétée à la fin de l'intervalle posologique, 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 patients ayant besoin de médicaments de secours

  Certains patients qui prennent TARGIN selon un horaire fixe peuvent avoir besoin d'analgésiques à libération immédiate à titre de médicaments de « secours » contre la douleur. Au cours des essais cliniques portant sur TARGIN, de l'oxycodone à libération immédiate ou une préparation combinée contenant 30 mg de codéine ont été utilisées à titre de médicaments de secours. Le choix des médicaments de secours doit tenir compte de la situation de chaque patient. TARGIN est une préparation à libération contrôlée; par conséquent, il ne faut pas l'utiliser comme médicament de secours.

  Pour le traitement d'un accès douloureux, une dose unique de « médicament de secours » doit équivaloir à environ un sixième de la dose quotidienne de chlorhydrate d'oxycodone, ou à une dose jugée appropriée par le professionnel de la santé. Lorsque les circonstances ne permettent pas l'administration d'une telle dose sous la forme d'une préparation orale solide, il faut envisager l'utilisation d'une autre forme posologique.

  Le besoin de prendre plus de deux doses de médicament de secours par jour (en 24 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 12 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 12 heures.

  Si la douleur n'est pas adéquatement maîtrisée, il faut envisager la possibilité d'une hyperalgésie, d'une tolérance ou de la progression d'une maladie sous-jacente.

- 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 incommodants au début du traitement, et que l'on peut les minimiser en

commençant la prise de TARGIN par 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 les nausées, sont généralement spontanément résolutifs et disparaissent souvent après les premiers jours. Si les nausées persistent et que le patient ne les tolère pas, on peut envisager un traitement par des antiémétiques ou d'autres modalités pouvant soulager ces symptômes.

- Patients atteints d'insuffisance hépatique

  TARGIN est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Lors de l'administration de TARGIN aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère, il convient de réduire la dose initiale au tiers ou à la moitié de la dose initiale habituelle, puis d'ajuster la dose avec prudence (voir 10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique).

- Patients atteints d'insuffisance rénale

  TARGIN est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Lors de l'administration de TARGIN aux patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée, il convient de réduire la dose initiale au tiers ou à la moitié de la dose initiale habituelle, puis d'ajuster la dose avec prudence (voir 10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale).

- Modification ou réduction de la posologie

  L'administration chronique d'opioïdes, y compris TARGIN, a tendance à créer une dépendance physique accompagnée ou non d'une dépendance psychologique. Des symptômes de sevrage (abstinence) peuvent se présenter après l'arrêt soudain du traitement. 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, l'écoulement nasal, les tremblements ou les frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil, l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexpliquée, la faiblesse et les bâillements.

  Les patients recevant un traitement prolongé doivent être sevrés progressivement si le médicament n'est plus nécessaire pour soulager la douleur. Les symptômes de sevrage sont généralement légers chez les patients traités de façon appropriée par des analgésiques opioïdes et dont le sevrage est progressif (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance). La réduction de la dose doit être adaptée au patient et menée sous supervision médicale.

  Il faut avertir le patient que la réduction de la dose d'opioïde ou l'arrêt de traitement par un opioïde réduisent sa tolérance à ce médicament. Si le traitement doit être repris, le patient doit l'entreprendre à la dose la plus faible puis l'augmenter graduellement pour éviter une surdose.

4.4 Administration

TARGIN peut 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 peuvent apparaître dans les selles.

4.5 Dose omise

Si un patient oublie de prendre une ou plusieurs doses, il doit prendre la dose suivante à l'heure prévue et selon la quantité normale.

5 SURDOSAGE

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

- Symptômes

  Selon les antécédents du patient, une surdose de TARGIN 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 d'une surdose d'oxycodone comprennent le myosis, la dépression respiratoire, la somnolence allant vers un sommeil profond, l'hypotonie, la bradycardie, la leucoencéphalopathie toxique, la leucoencéphalopathie post-hypoxique retardée ainsi que l'hypotension. Le coma, l'œdème pulmonaire lésionnel et le collapsus circulatoire peuvent survenir dans les cas plus graves, et peuvent être mortels.

  Les symptômes d'une surdose de naloxone prise seule sont peu probables, en raison de la faible biodisponibilité 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 sous étroite surveillance.

- Traitement

  On veillera d'abord à établir un échange respiratoire adéquat en assurant la perméabilité des voies respiratoires et en instaurant une ventilation contrôlée ou assistée. Les symptômes cliniques indiquant une surdose d'oxycodone peuvent être traités par 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.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneurs/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération contrôlée 5 mg de chlorhydrate d'oxycodone et 2,5 mg de chlorhydrate de naloxone 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, AD&C bleu n° 1 (comprimés à 5/2,5 mg seulement), hydroxypropylcellulose (comprimés à 5/2,5 mg seulement), oxyde de fer (comprimés à 20/10 mg et à 40/20 mg seulement), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, povidone K30 (comprimés à 10/20 mg, à 20/40 mg et à 40/20 mg seulement), alcool stéarylique, talc, dioxyde de titane

- Formes pharmaceutiques

  Les comprimés TARGIN ont été préparés pour résister aux altérations (voir 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Propriétés de résistance à l'altération).

  Les comprimés TARGIN à 5/2,5 mg sont bleus, de forme oblongue et recouverts d'une pellicule; ils portent l'inscription OXN d'un côté, et 5 de l'autre.

  Les comprimés TARGIN à 10/5 mg 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 TARGIN à 20/10 mg 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 TARGIN à 40/20 mg sont jaunes, de forme oblongue et recouverts d'une pellicule; ils portent l'inscription OXN d'un côté, et 40 de l'autre.

- Composition

  Les comprimés TARGIN à 5/2,5 mg, à 10/5 mg, à 20/10 mg et à 40/20 mg contiennent les ingrédients non médicinaux suivants :

- Comprimé

  Éthylcellulose, hydroxypropylcellulose (comprimés à 5/2,5 mg seulement), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, povidone K30 (comprimés à 10/5 mg, à 20/10 mg et

à 40/20 mg seulement), alcool stéarylique, talc.

- Revêtement du comprimé

  5/2,5 mg : bleu Opadry II : AD&C bleu n° 1 laque d'aluminium (E133), polyéthylèneglycol (Macrogol 3350), alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171)

  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

  Toutes les teneurs sont disponibles en plaquettes alvéolées (10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 et 100 comprimés) et en flacons de plastique opaque de 50, 60, 100 et 250 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES au début de la PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.

Généralités

Les comprimés TARGIN doivent être avalés entiers. La prise de comprimés TARGIN brisés, mâchés, dissous ou écrasés pourrait entraîner la libération et l'absorption rapides d'une dose potentiellement mortelle d'oxycodone.

TARGIN ne doit pas être administré par voie rectale en raison de l'augmentation potentielle de la biodisponibilité systémique de la naloxone par cette voie d'administration et du potentiel d'apparition de graves effets de sevrage (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Les comprimés TARGIN à 40/20 mg ne doivent être administrés qu'à des patients qui tolèrent les opioïdes (voir également 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique). Une dose unique supérieure à 40 mg d'oxycodone, ou des doses quotidiennes totales supérieures à 80 mg d'oxycodone, peuvent entraîner une dépression respiratoire mortelle lorsqu'elles sont administrées à des patients qui ne tolèrent pas les effets de dépression respiratoire des opioïdes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance et Appareil respiratoire, Dépression respiratoire, et 9.2 Aperçu des 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 la mort.

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

Les comprimés à 5/2,5 mg permettent de faibles augmentations de la dose et sont destinés à être utilisés pour des ajustements posologiques. Veuillez noter que la biodisponibilité proportionnelle du comprimé à 5/2,5 mg par rapport aux autres teneurs de TARGIN n'a pas été établie. La prise de plusieurs comprimés à 5/2,5 mg ne doit pas remplacer la prise de comprimés TARGIN de teneurs plus élevées.

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

Dans de très rares cas, surtout lorsqu'il y a administration de doses élevées, il peut survenir une hyperalgésie qui ne s'atténue pas à la suite de l'administration d'une dose supérieure d'oxycodone. Il peut alors être nécessaire de réduire la dose d'oxycodone ou de passer à un autre opioïde.

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.

- Toxicomanie, abus et mésusage

  Comme c'est le cas de tous les opioïdes, TARGIN est un médicament ayant un potentiel d'abus et de mésusage pouvant entraîner une surdose et la mort. Par conséquent, TARGIN doit être prescrit et manipulé avec précaution. Ce risque s'accroît lorsque TARGIN est pris avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC.

  Les propriétés de résistance à l'altération ne réduisent pas le caractère toxicomanogène de TARGIN.

  Les patients devraient faire l'objet d'une évaluation des risques cliniques d'abus ou de toxicomanie avant que des opioïdes leur soient prescrits. On doit surveiller régulièrement les signes de mésusage ou d'abus chez tous les patients recevant des opioïdes.

  Les opioïdes, comme TARGIN, doivent être administrés avec une prudence particulière chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool, de drogues illicites ou de médicaments d'ordonnance, ou des antécédents d'autres troubles de santé mentale (p. ex., dépression majeure et anxiété). Cependant, les préoccupations relatives à l'abus, à la toxicomanie et au détournement du médicament ne doivent pas empêcher la prise en charge efficace de la douleur.

  Les comprimés TARGIN sont destinés à une utilisation orale seulement. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être mâchés ni écrasés. En cas d'abus 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 par voie orale uniquement. En cas d'abus par voie parentérale, les excipients du comprimé, en particulier le talc, entraîneront probablement une nécrose tissulaire locale, une infection, des

granulomes pulmonaires et un risque accru d'endocardite et de lésions des valvules cardiaques, qui peuvent être mortelles.

- Renseignements sur les conseils à donner aux patients

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

  Le professionnel de la santé doit donner les consignes suivantes aux patients qui reçoivent TARGIN :

  1. On doit informer les patients que l'ingestion accidentelle ou l'utilisation par des personnes autres que le patient à qui le médicament a été prescrit (y compris les enfants) peut entraîner des conséquences graves, voire mortelles.

  2. On doit aviser les patients que TARGIN contient deux ingrédients : de l'oxycodone, un analgésique opioïde, et de la naloxone, un agent qui réduit la constipation.

  3. On doit aviser les patients que TARGIN ne doit être pris que selon les consignes du professionnel de la santé. Il ne faut pas ajuster la dose de TARGIN sans avoir consulté un professionnel de la santé.

  4. Les comprimés TARGIN doivent être avalés entiers (il ne faut pas les briser, les mâcher, les dissoudre ou les écraser), en raison du risque de surdose mortelle d'oxycodone.

  5. On doit avertir les patients 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. On doit recommander aux patients de communiquer avec leur professionnel de la santé en cas de diarrhée grave ou persistante.

  7. On doit recommander aux patients de signaler les épisodes de douleurs et les effets indésirables qui surviennent au cours du traitement. Il est essentiel de personnaliser la posologie afin d'utiliser ce médicament de façon optimale.

  8. Les patients ne doivent pas combiner TARGIN avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (somnifères, tranquillisants), car des effets additifs dangereux peuvent survenir et entraîner des troubles graves ou la mort.

  9. On doit conseiller aux patients de consulter leur professionnel de la santé s'ils prennent ou s'ils prévoient prendre d'autres médicaments en association avec TARGIN.

  10. On doit avertir les patients que, s'ils sont traités par TARGIN et si une interruption du traitement est indiquée, il peut être approprié de réduire progressivement la dose de TARGIN plutôt que de cesser le traitement soudainement, en raison des risques d'apparition de symptômes de sevrage.

  11. On doit avertir les patients des effets indésirables les plus courants qui peuvent survenir avec la prise de TARGIN, soit les nausées, la constipation, la diarrhée, l'hyperhidrose,

la fatigue, les vomissements, les céphalées et les étourdissements.

12. On doit aviser les patients que TARGIN peut causer de la somnolence, des étourdissements ou une sensation de tête légère, ainsi qu'une diminution des capacités physiques et mentales nécessaires à l'exécution de tâches potentiellement dangereuses (par exemple, la conduite d'un véhicule et l'opération de machines). On doit conseiller 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. On doit avertir les patients que TARGIN est un médicament ayant un potentiel d'abus. Il faut donc le protéger contre le vol ou le mésusage.

14. On doit aviser les patients que TARGIN ne doit jamais être administré à une autre personne que celle à qui le médicament a été prescrit.

15. On doit aviser les patients que les comprimés TARGIN à 40/20 mg ne doivent être administrés qu'aux patients qui tolèrent l'effet de doses équivalentes d'oxycodone.

16. On doit conseiller aux femmes en âge de procréer qui deviennent enceintes ou prévoient le devenir de consulter un professionnel de la santé avant de commencer ou de continuer à prendre TARGIN. Les femmes qui allaitent ou qui sont enceintes ne doivent pas prendre TARGIN.

17. On doit informer les patients 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.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité.

Appareil cardiovasculaire

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

L'administration d'oxycodone peut entraîner une hypotension grave chez les patients dont la capacité à maintenir une pression sanguine adéquate est compromise par une baisse du volume sanguin ou par l'administration concomitante de médicaments tels que les phénothiazines ou certains anesthésiques. 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 pourrait réduire encore davantage le débit cardiaque et la tension artérielle.

Dépendance et tolérance

Comme c'est le cas pour les autres opioïdes, une tolérance et une dépendance physique et psychologique ainsi qu'un trouble de l'usage des opioïdes peuvent se développer à la suite de l'administration répétée de TARGIN..

Les propriétés de résistance à l'altération n'ont aucun effet sur l'apparition d'une tolérance ou d'une dépendance.

La dépendance physique et la tolérance sont le résultat de la neuroadaptation des récepteurs opioïdes liée à une exposition chronique au médicament et, de ce fait, elles sont différentes et distinctes de l'abus et de la toxicomanie. Une tolérance ainsi qu'une dépendance physique peuvent apparaître à la suite de l'administration répétée d'opioïdes; elles ne constituent pas en soi un signe de trouble de toxicomanie ou d'abus.

Il se peut qu'une tolérance aux effets recherchés des médicaments tout comme à leurs effets indésirables survienne, et la tolérance à ces différents effets n'apparaît pas toujours au même rythme. L'emploi prolongé de TARGIN peut entraîner une dépendance physique et, si le patient cesse abruptement de prendre le médicament, un syndrome de sevrage. Lorsqu'un patient n'a plus besoin de traitement par TARGIN, il peut être préférable de réduire la dose progressivement afin d'éviter l'apparition de symptômes de sevrage. Comme la prise de doses croissantes d'opioïdes augmente le risque d'effets délétères, l'emploi de ces médicaments doit se limiter strictement à la dose et à la durée du traitement minimales nécessaires pour soulager la douleur.

Bien qu'on ne connaisse pas le risque général de dépendance, on sait que même les patients à qui on prescrit TARGIN de manière appropriée peuvent en développer une. La dépendance peut découler de l'utilisation du médicament aux doses recommandées tout comme d'un mésusage ou d'un abus.

L'utilisation répétée de TARGIN peut mener à un trouble d'utilisation des opioïdes. Plus la dose est élevée et plus la durée du traitement est longue, plus le risque d'apparition d'un trouble d'utilisation des opioïdes est élevé. L'abus ou le mésusage intentionnel de TARGIN peut entraîner une surdose et/ou le décès. Le risque de trouble d'utilisation des opioïdes est accru chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux (parents, frères ou sœurs) de troubles d'usage de substances (y compris l'alcoolisme), chez les fumeurs et chez les patients ayant des antécédents personnels d'autres troubles de santé mentale (p. ex., dépression majeure, anxiété et troubles de la personnalité).

Avant l'instauration du traitement par TARGIN et en cours de traitement, le professionnel de la santé et le patient doivent s'entendre sur les objectifs thérapeutiques et sur un plan pour la fin du traitement (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Avant et durant le traitement, le patient doit aussi être informé du risque d'apparition du trouble d'utilisation des opioïdes et des signes de ce trouble. Il faut aviser les patients de communiquer avec leur professionnel de la santé si de tels signes se manifestent.

Les patients devront faire l'objet d'une surveillance permettant de déceler tout comportement indiquant une quête compulsive du médicament (p. ex., demandes anticipées de renouvellement d'ordonnance). Le professionnel de la santé doit passer en revue les autres opioïdes et les médicaments psychoactifs (comme les benzodiazépines) pris en concomitance. Pour les patients qui présentent des signes et des symptômes de trouble d'utilisation des opioïdes, une consultation avec un spécialiste en toxicomanie doit être envisagée.

Des symptômes de sevrage peuvent se manifester après l'arrêt brusque du traitement. Ces symptômes comprennent notamment les courbatures, la diarrhée, la chair de poule, la perte d'appétit, les nausées, la nervosité ou l'agitation, l'écoulement nasal, les éternuements, les tremblements ou frissons, les crampes d'estomac, la tachycardie, les troubles du sommeil,

l'augmentation inhabituelle de la transpiration, les palpitations, la fièvre inexpliquée, la faiblesse et les bâillements (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Modification ou réduction de la posologie).

Chez les patients recevant un traitement prolongé par des opioïdes, le passage à TARGIN peut au départ provoquer l'apparition de symptômes de sevrage ou la survenue de diarrhée.

- **Utilisation en cas de toxicomanie et d'alcoolisme**

  TARGIN est un produit associant un agoniste et un antagoniste, dont l'utilisation n'est pas approuvée pour la prise en charge des troubles de toxicomanie. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme sont exposés à un risque accru de dépendance à TARGIN; une prudence et une attention extrêmes s'imposent pour réduire le risque.

- **Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes**

  L'utilisation prolongée d'un opioïde par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né.

  Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes se manifeste par une irritabilité, une hyperactivité et un rythme du sommeil perturbé, des cris perçants, des tremblements, des vomissements, une diarrhée et une absence de prise de poids. L'apparition, la durée et la gravité du syndrome de sevrage néonatal varient en fonction de l'opioïde utilisé, de la durée d'utilisation, de la date et de la quantité de la dernière dose reçue par la mère, et du taux d'élimination du médicament par le nouveau-né.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

TARGIN peut entraîner une diminution des capacités mentales ou physiques nécessaires à l'exécution de certaines tâches potentiellement dangereuses, comme la conduite d'un véhicule ou l'opération de machines. Les patients qui prennent TARGIN ne doivent ni conduire ni faire fonctionner des machines dangereuses, à moins qu'ils 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 sédatifs/hypnotiques et l'alcool.

Système endocrinien et métabolisme

- Insuffisance surrénalienne

  Des cas d'insuffisance surrénalienne ont été signalés avec l'utilisation d'opioïdes, y compris l'oxycodone, surtout après plus d'un mois d'utilisation. L'insuffisance surrénalienne peut se manifester par des symptômes et des signes non spécifiques comprenant nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements et baisse de la tension artérielle. Si une insuffisance surrénalienne est soupçonnée, il faut en confirmer la présence le plus tôt possible par des épreuves diagnostiques. Si le diagnostic est confirmé, le patient doit recevoir une corticothérapie substitutive à des doses physiologiques. Sevrer le patient de l'opioïde pour permettre la reprise de l'activité surrénalienne et poursuivre l'administration de corticostéroïdes jusqu'au rétablissement de l'activité surrénalienne. Il est possible d'essayer d'autres opioïdes, car dans certains cas, il a été signalé qu'un opioïde différent a été utilisé sans récurrence de l'insuffisance surrénalienne. Selon les données

dont on dispose, aucun opioïde particulier n'est plus susceptible qu'un autre d'être associé à une insuffisance surrénalienne.

Appareil digestif

Il a été démontré que l'oxycodone et d'autres opioïdes morphinomimétiques diminuent la motilité intestinale. L'oxycodone peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique de l'état des patients souffrant de pathologies abdominales aiguës et est également contre-indiquée chez les patients atteints d'iléus paralytique, d'appendicite ou de pancréatite. Surveiller l'aggravation des symptômes chez les patients souffrant d'une maladie des voies biliaires (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 8.1 Aperçu des effets indésirables, Nausées et vomissements et Constipation).

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 3 jours, il faut conseiller au patient de communiquer avec son professionnel de la santé.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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 10.3 Pharmacocinétique).

En raison de l'augmentation potentielle de la biodisponibilité systémique de la naloxone pouvant entraîner des effets de sevrage, il est recommandé d'amorcer le traitement à dose réduite, puis d'ajuster la dose avec prudence lors de l'administration de TARGIN aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère recevant un traitement opioïde prolongé (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients atteints d'insuffisance hépatique). TARGIN est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

L'oxycodone peut causer des spasmes du sphincter d'Oddi et faire augmenter la pression intrabiliaire. Les opioïdes peuvent aussi entraîner une diminution des sécrétions biliaires et pancréatiques ou une élévation du taux d'amylase sérique. Il faut éviter d'administrer de l'oxycodone aux patients présentant des troubles des voies biliaires. On doit surveiller les patients atteints d'une maladie des voies biliaires afin de déceler toute aggravation des symptômes, notamment une pancréatite aiguë (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Système nerveux

- Interactions avec des dépresseurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool)

  On doit administrer TARGIN avec prudence et à des doses réduites en cas d'administration concomitante avec d'autres analgésiques opioïdes, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et autres tranquillisants, des gabapentinoïdes, le baclofène, des hypnosédatifs, des antidépresseurs tricycliques, des antipsychotiques, des antihistaminiques, des benzodiazépines, des antiémétiques à action centrale et d'autres dépresseurs du SNC. Une dépression respiratoire, de l'hypotension et une sédation profonde, un coma ou la mort peuvent en résulter. Lorsqu'une telle association médicamenteuse est envisagée, une réduction importante de la dose d'un ou des deux produits est à considérer, et les patients doivent être étroitement surveillés. Il ne faut pas consommer d'alcool pendant que l'on prend TARGIN, car cela peut augmenter le risque de

présenter des effets secondaires dangereux (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Des études observationnelles ont démontré qu'une utilisation concomitante d'un analgésique opioïde et d'une benzodiazépine augmente le risque de mortalité liée au traitement comparativement à l'utilisation d'un analgésique opioïde seul. En raison de leurs propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque comparable avec l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC et d'analgésiques opioïdes (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si le professionnel de la santé décide de prescrire une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC en concomitance avec un analgésique opioïde, il doit prescrire les doses efficaces les plus faibles et l'administration concomitante sur une période minimale. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, le professionnel de la santé doit prescrire une dose initiale de benzodiazépine ou d'un autre dépresseur du SNC plus faible que celle indiquée en absence d'opioïde, puis l'augmenter progressivement en fonction de la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient qui reçoit déjà une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC, la dose initiale d'opioïde prescrite doit être réduite puis augmentée progressivement en fonction de la réponse clinique. Il faut suivre étroitement les patients pour déceler tout signe et tout symptôme de dépression respiratoire et de sédation.

Il faut informer les patients et les professionnels de la santé des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque TARGIN est utilisé en concomitance avec une benzodiazépine ou un autre dépresseur du SNC (y compris l'alcool et les drogues illicites). Il faut avertir le patient de ne pas conduire ni d'opérer de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets de l'utilisation concomitante avec la benzodiazépine ou l'autre dépresseur du SNC aient été déterminés. Évaluer les patients pour établir le risque de troubles d'usage de substances, y compris l'abus et le mésusage d'opioïdes, et les avertir du risque de surdose et de mort associé à l'usage additionnel de dépresseurs du SNC comme l'alcool et les drogues illicites (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Le patient ne doit pas consommer d'alcool en même temps qu'il utilise TARGIN en raison du risque accru d'effets indésirables dangereux, y compris la mort (voir 2 CONTRE-INDICATIONS; 8.1 Aperçu des effets indésirables, Sédation, et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Une douleur intense peut antagoniser les effets dépresseurs subjectifs et respiratoires des analgésiques opioïdes. Si la douleur disparaît soudainement, ces effets peuvent rapidement devenir évidents.

- Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique

  La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est un état pouvant mettre la vie des patients en danger et a été associée à l'oxycodone, y compris TARGIN, particulièrement lors de l'administration concomitante avec d'autres agents sérotoninergiques (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

  La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitabilité neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux

critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'un des symptômes suivants est observé :

- clonus spontané,
- clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse,
- tremblements et hyperréflexie,
- hypertonie, température corporelle > 38 °C et clonus inductible ou oculaire.

Si un traitement concomitant par TARGIN avec un agent sérotoninergique est cliniquement requis, on recommande une observation étroite du patient, surtout lors de la mise en route du traitement et des augmentations de dose (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents sérotoninergiques). Si l'on soupçonne la présence d'une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques.

- Traumatisme crânien

  Les effets dépresseurs de l'oxycodone sur la respiration et sa capacité à élever la pression du liquide céphalorachidien peuvent grandement augmenter en présence d'une pression intracrânienne déjà élevée en raison d'un traumatisme. En outre, l'oxycodone peut entraîner une confusion mentale, un myosis, des vomissements et d'autres effets secondaires qui masquent l'évolution clinique de l'état du patient en cas de traumatisme crânien. Chez de tels patients, l'oxycodone ne doit pas être utilisée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

- Hyperalgésie induite par les opioïdes

  L'hyperalgésie liée aux opioïdes consiste en une augmentation paradoxale de la perception de la douleur, qui se manifeste au cours d'un traitement par un opioïde, malgré une exposition stable ou accrue à cette substance. Cette réaction diffère de la tolérance, laquelle requiert des doses d'opioïde plus élevées pour obtenir le même effet analgésique ou traiter une douleur récurrente. D'un point de vue clinique, l'hyperalgésie liée aux opioïdes peut être associée à la prise de doses élevées d'un opioïde, à un traitement prolongé par les opioïdes et à l'administration peropératoire d'opioïdes. L'hyperalgésie induite par les opioïdes peut se manifester par une augmentation inexpliquée de la douleur, une douleur plus diffuse que la douleur initiale ou encore par une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore (allodynie) en l'absence de progression d'une maladie. En cas de soupçon d'hyperalgésie induite par les opioïdes, on doit réduire la dose d'opioïde ou la diminuer graduellement, si possible. Il est raisonnable d'envisager de faire une rotation des opioïdes ou de recourir à des médicaments non opioïdes pour soulager la douleur. Il n'existe actuellement aucun traitement bien établi contre l'hyperalgésie induite par les opioïdes.

- Utilisation chez les patients atteints de troubles convulsifs

  Le chlorhydrate d'oxycodone que contient TARGIN peut aggraver les convulsions chez les patients atteints de troubles convulsifs et peut provoquer ou aggraver les crises dans certains tableaux cliniques. Par conséquent, TARGIN ne doit pas être administré à ces patients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Considérations périopératoires

L'administration de TARGIN est contre-indiquée au cours de la période périopératoire, soit dans les 24 heures précédant ou suivant une intervention chirurgicale.

TARGIN n'est pas indiqué pour le soulagement de la douleur 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 24 heures précédant ou suivant l'intervention. Par la suite, si le traitement par TARGIN doit être poursuivi après le rétablissement du patient, il faut lui administrer une nouvelle posologie qui répond à ses nouveaux besoins en matière de soulagement de la douleur.

Fonction 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 10.3 Pharmacocinétique). Les concentrations de naloxone étaient affectées dans une plus grande mesure que les concentrations d'oxycodone. En raison de l'augmentation potentielle de la biodisponibilité systémique de la naloxone pouvant entraîner des effets de sevrage, il est recommandé d'amorcer le traitement à dose réduite, puis d'ajuster la dose avec prudence lors de l'administration de TARGIN aux patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée recevant un traitement opioïde prolongé (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients atteints d'insuffisance rénale). TARGIN est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- Fertilité

  L'utilisation prolongée d'opioïdes pourrait être associée à certains symptômes comme l'infertilité.

- Fonction sexuelle

  L'utilisation prolongée d'opioïdes peut être associée à une diminution des taux d'hormones sexuelles et à des symptômes tels qu'une baisse de la libido et une dysfonction érectile (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Déficit androgénique).

- Risque tératogène

  - Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes : L'utilisation prolongée de TARGIN par la mère pendant la grossesse peut provoquer chez le nouveau-né un syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes qui peut menacer le pronostic vital (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes).
  - L'utilisation de TARGIN est contre-indiquée chez les femmes enceintes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Appareil respiratoire

- Dépression respiratoire

  On a signalé des cas de dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle associée à l'utilisation des opioïdes, même aux doses recommandées. Si elle n'est pas détectée et traitée immédiatement, la dépression respiratoire causée par l'utilisation des opioïdes peut entraîner un arrêt respiratoire et la mort. La prise en charge d'une dépression respiratoire dépend de l'état clinique du patient et peut comprendre l'observation attentive du patient, des mesures de soutien et l'utilisation d'antagonistes opioïdes. La rétention de dioxyde de carbone (CO_2) résultant de la dépression respiratoire provoquée par les opioïdes peut aggraver les effets sédatifs des opioïdes.

  Bien qu'une dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle puisse survenir à tout moment lors de l'utilisation de TARGIN, le risque est plus élevé à l'instauration du traitement ou à la suite d'une augmentation de la dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler les signes de dépression respiratoire lors de l'instauration du traitement par TARGIN et à la suite d'augmentations de la dose.

  Pour diminuer le risque de dépression respiratoire, une posologie et un ajustement de la dose appropriés de TARGIN sont essentiels (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique). Une surestimation de la dose de TARGIN, lorsque le patient passe d'un autre opioïde à ce dernier, peut entraîner une surdose mortelle dès la première dose.

- Utilisation chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques

  On doit surveiller les patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique grave ou de cœur pulmonaire ainsi que les patients ayant une réserve respiratoire substantiellement réduite ou souffrant d'hypoxie, d'hypercapnie ou d'une dépression respiratoire préexistante afin de déceler les signes de dépression respiratoire, particulièrement lors de l'instauration du traitement par TARGIN et de l'ajustement de la dose, car chez ces patients, même les doses thérapeutiques habituelles de TARGIN pourraient réduire la pulsion respiratoire jusqu'à entraîner l'apnée. Chez ces patients, l'utilisation d'autres analgésiques non opioïdes doit être envisagée, si possible. L'utilisation de TARGIN est contre-indiquée chez les patients atteints d'asthme bronchique aigu ou grave, de trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou d'état de mal asthmatique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

- Troubles respiratoires liés au sommeil

  Les opioïdes peuvent causer des troubles respiratoires liés au sommeil, tels que des syndromes d'apnée du sommeil (y compris l'apnée centrale du sommeil [ACS]) et une hypoxémie (y compris l'hypoxémie du sommeil). Le recours à des opioïdes augmente le risque d'ACS en fonction de la dose. Il faut évaluer les patients de façon continue pour surveiller la survenue d'une apnée du sommeil ou l'aggravation d'une apnée centrale du sommeil préexistante. Dans les cas d'ACS, la réduction de la dose totale d'opioïde ou l'arrêt du traitement opioïde doivent être considérés, si cela est approprié, dans le respect des pratiques optimales de réduction progressive des opioïdes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Modification ou réduction de la posologie).

7.1 Populations particulières

- Groupes vulnérables

  L'oxycodone doit être administrée avec prudence aux patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de toxicomanie, et à des doses réduites aux patients affaiblis, aux patients dont la fonction pulmonaire est gravement compromise et à ceux qui sont atteints de la maladie d'Addison, de lithiase biliaire, d'hypotension, d'hypothyroïdie, d'une légère insuffisance hépatique, de myxœdème, d'insuffisance rénale, de psychose toxique, d'une hypertrophie prostatique ou d'un rétrécissement urétral.

- Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

  L'oxycodone doit être administrée avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, peu importe le degré; il convient d'adopter une approche très prudente lors de l'instauration du traitement et de l'augmentation graduelle de la dose (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

  L'administration d'analgésiques opioïdes peut masquer le diagnostic ou l'évolution clinique d'affections abdominales aiguës.

7.1.1 Femmes enceintes

Les études portant sur la reproduction chez les animaux n'ont pas indiqué d'effet nocif pour le fœtus qui serait dû à l'oxycodone ou à la naloxone; cependant, comme aucune étude n'a été menée chez l'humain, l'administration de TARGIN est contre-indiquée chez les patientes enceintes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation prolongée d'opioïdes par la mère pendant la grossesse peut entraîner l'apparition de signes de sevrage chez le nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, contrairement au syndrome de sevrage des opioïdes chez l'adulte, peut menacer le pronostic vital du nouveau-né (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes).

L'utilisation de TARGIN est contre-indiquée chez les patientes enceintes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1.2 Femmes qui allaitent

TARGIN est contre-indiqué chez la mère pendant le travail, l'accouchement et la période d'allaitement (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). L'oxycodone et la naloxone passent dans le placenta et sont excrétées dans le lait maternel. Une dépression respiratoire menaçant le pronostic vital peut survenir chez le nourrisson si des opioïdes sont administrés à la mère. La naxolone, médicament qui annule les effets des opioïdes, doit être gardée à portée de main si TARGIN est utilisé dans cette population.

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 sur 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'opioïdes pendant le travail pourrait entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né. Par conséquent, TARGIN ne doit pas être utilisé immédiatement avant ou durant le travail ni chez les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

En général, il convient de faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose chez une personne âgée et de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées). La posologie doit ensuite être ajustée à la dose de TARGIN la plus faible qui permettra d'atteindre l'objectif global du traitement, à savoir un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables de TARGIN sont semblables à ceux des autres analgésiques opioïdes et représentent une extension des effets pharmacologiques de cette classe de médicaments. Les plus grands risques associés aux opioïdes incluent la dépression respiratoire et la dépression du système nerveux central et, à un moindre degré, la dépression circulatoire, l'arrêt respiratoire, l'état de choc et l'arrêt cardiaque.

Les effets secondaires le plus souvent observés avec TARGIN sont les suivants : constipation, étourdissements, hyperhidrose, nausées, sédation et vomissements.

- Sédation

  La sédation est un effet indésirable fréquent des analgésiques opioïdes, en particulier chez les personnes qui en prennent pour la première fois. La sédation est également due, en partie, au fait que le soulagement de la douleur persistante permet souvent aux patients de récupérer après une fatigue prolongée. La plupart des patients développent une tolérance aux effets sédatifs des opioïdes en trois à cinq jours et, dans la mesure où elle n'est pas trop marquée, la sédation ne requiert pas d'autre traitement que des paroles rassurantes. Si une sédation excessive persiste au-delà de quelques jours, la dose d'opioïde doit être réduite et les autres causes possibles de sédation doivent être recherchées, par exemple l'administration concomitante d'agents dépresseurs du SNC, une insuffisance hépatique ou rénale, des métastases au cerveau, une hypercalcémie ou une 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 ladouleur n'est pas bien maîtrisée. Les étourdissements et l'instabilité peuvent être causés par une hypotension orthostatique, particulièrement chez les sujets âgés ou affaiblis, et peuvent être soulagés si le patient

s’allonge.

- Nausées et vomissements

  Les nausées sont un effet indésirable qui se produit fréquemment à l’instauration d’un traitement par des analgésiques opioïdes; elles seraient dues à l’activation de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, à la stimulation du système vestibulaire et au ralentissement de la vidange gastrique. La prévalence des nausées diminue avec la poursuite du traitement par l’analgésique opioïde. Quand on instaure un traitement opioïde pour le soulagement de la douleur chronique, on doit envisager de prescrire un antiémétique de façon systématique. Chez le patient atteint de cancer, la recherche des causes des nausées devrait inclure la constipation, l’occlusion intestinale, l’urémie, l’hypercalcémie, l’hépatomégalie, l’invasion tumorale du plexus cœliaque et l’utilisation concomitante de médicaments aux propriétés émétogènes. Des nausées persistantes qui ne répondent pas à une réduction de la posologie peuvent être dues à une stase gastrique induite par les opioïdes et peuvent s’accompagner d’autres symptômes, dont l’anorexie, la satiété rapide, les vomissements et la sensation de plénitude abdominale. Ces symptômes répondent à un traitement de longue durée par des agents procinétiques gastro-intestinaux.

- Constipation

  Pratiquement tous les patients qui prennent des opioïdes de façon régulière éprouvent des problèmes de constipation. Chez certains patients, en particulier les personnes âgées ou alitées, un fécalome peut se développer. Il est essentiel de mettre en garde les patients à cet égard et d’instaurer des mesures appropriées de prévention de la constipation dès le début du traitement prolongé par des opioïdes. Des laxatifs stimulants, des émollients fécaux et autres mesures appropriées seront utilisés, au besoin. Puisqu’un fécalome peut se présenter sous forme de diarrhée par regorgement, on doit exclure la présence de constipation chez les patients recevant un opioïde avant d’instaurer un traitement contre la diarrhée.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l’approximation des taux en contexte réel.

Le programme d’essais cliniques pivots précédant la mise sur le marché de TARGIN 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’investigateur clinique comme étant liés au médicament à l’étude ou non (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES pour obtenir les détails sur la méthodologie des essais). Les nausées étaient un effet indésirable très courant chez les patients qui prenaient TARGIN. Les nausées sont un effet communément associé à d’autres médicaments présentant une activité agoniste opioïde et ont tendance à diminuer avec le temps. Lors du traitement par TARGIN, on a également observé d’autres effets indésirables, dont la constipation, la diarrhée, la fatigue, les céphalées et l’hyperhidrose, qui sont souvent observés avec d’autres médicaments à activité agoniste opioïde.

Le résumé suivant (Tableau 2) comprend tous les effets indésirables survenus chez les patients qui ont reçu TARGIN, de l'oxycodone à libération contrôlée ou un placebo.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés lors des essais cliniques pivots (≥ 1 %) OXN3401, 038-001, OXN3001 et OXN3006

Système organique Terme privilégié	% des patients recevant TARGIN n = 520	% des patients recevant de l'oxycodone à libération contrôlée n = 446	% de patients recevant un placebo[a] n = 235
Affections de l'oreille et du labyrinthe			
Vertige	1,7	1,8	5,1
Affections gastro-intestinales			
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 généraux et anomalies au site 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
Rhinopharyngite	2,9	4,7	4,3
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, intoxications et complications d'interventions			
Contusion	0,0	0,2	1,7
Investigations			
Augmentation du taux de cholestérol dans le sang	0,0	0,0	1,7
Augmentation de la 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

Système organique Terme privilégié	% des patients recevant TARGIN n = 520	% des patients recevant de l'oxycodone à libération contrôlée n = 446	% de patients recevant un placebo[a] n = 235
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
Hypertriglycéridémie	1,4	0,2	1,3
Hyperuricémie	1,2	1,1	0,0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Arthralgie	1,5	2,2	2,1
Dorsalgie	3,3	2,5	0,0
Cervicalgie	0,0	1,4	0,0
Arthrose	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
Céphalées	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
Nervosité	0,6	0,0	1,3
Agitation	0,8	0,2	2,6
Troubles du sommeil	0,6	0,2	1,7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Hyperhidrose	6,5	4,3	6,4
Prurit	2,9	4,0	3,0
Rash	1,2	0,5	0,0
Affections vasculaires			
Bouffées de chaleur	1,0	2,0	0,9
Hypertension	0,6	1,4	1,7

a. Dans le contexte des essais cliniques pivots, les patients recevant le placebo ont reçu de l'oxycodone à libération immédiate ou une préparation combinée contenant 30 mg de codéine à titre de médicament de secours.

Une étude subséquente a été menée auprès de patients souffrant de douleur cancéreuse chronique (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES pour connaître les détails de l'étude). Les effets indésirables le plus fréquemment observés au cours de cette étude correspondaient au profil

attendu d'innocuité des opioïdes. Les autres effets indésirables couramment signalés étaient considérés par les investigateurs comme étant associés à la maladie sous-jacente.

Le résumé suivant (Tableau 3) comprend tous les effets indésirables survenus chez les patients qui ont reçu TARGIN ou de l'oxycodone à libération contrôlée durant cette étude.

Tableau 3 – Effets indésirables signalés (chez ≥ 5 % des patients) au cours de l'essai clinique OXN2001

Système organique **Terme privilégié**	**% des patients recevant TARGIN n = 92**	**% des patients recevant de l'oxycodone à libération contrôlée n = 92**
Affections hématologiques et du système lymphatique	5,4	6,5
Anémie		
Affections gastro-intestinales		
Douleur abdominale	7,6	5,4
Constipation	6,5	6,5
Nausées	7,6	13,0
Vomissements	6,5	5,4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Asthénie	6,5	5,4
Syndrome de sevrage	7,6	2,2
Œdème périphérique	5,4	9,8
Douleur	3,3	6,5
Investigations		
Diminution du taux d'hémoglobine	5,4	7,6
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	7,6	5,4
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)		
Douleur cancéreuse	12,0	8,7
Évolution de la tumeur maligne	8,7	10,9
Troubles du système nerveux		
Céphalées	5,4	2,2

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les autres effets indésirables moins fréquents (< 1 %) signalés et considérés comme étant liés d'une quelconque manière à TARGIN au cours des essais cliniques pivots avec répartition aléatoire sont résumés ci-après.

Affections cardiaques :	angine de poitrine, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bloc de branche droit, palpitations
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	obstruction du conduit auditif par du cérumen, surdité unilatérale, acouphènes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	eczéma, exanthème, sueurs nocturnes, prurit généralisé, rash prurigineux, réaction cutanée, dermatite de stase

Affections des organes de reproduction et du sein :	dysménorrhée, hémorragie vaginale
Affections du rein et des voies urinaires :	pollakiurie, douleurs rénales, incontinence urinaire
Affections gastro-intestinales :	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
Affections hépatobiliaires :	obstruction du canal cholédoque, lithiase biliaire, augmentation des enzymes hépatiques, dysfonctionnement du sphincter d'Oddi
Affections musculosquelettiques et 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
Affections oculaires :	sécheresse oculaire, augmentation du larmoiement, photopsie, vision trouble, troubles visuels
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	toux, dyspnée, dyspnée d'effort, épistaxis, hémoptysie, bâillements
Affections vasculaires :	diminution de la tension artérielle, augmentation de la tension artérielle, crise hypertensive, hypotension, refroidissement des extrémités, thrombophlébite superficielle, thrombose
Infections et infestations :	candidose, cellulite, furoncle, otite externe, pneumonie, rhinite
Investigations :	augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux de bilirubine dans le sang, augmentation du taux de lacticodéshydrogénase dans le sang, diminution du taux de phosphore dans le sang, modification de l'électrocardiogramme, diminution de l'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine, élévation de la fréquence cardiaque, test de la fonction hépatique anormal, diminution de la numération plaquettaire, diminution de la numération des érythrocytes, perte de poids
Lésions, intoxications et complications d'interventions :	surdose accidentelle, toxicité du médicament, chute, entorse articulaire, entorse musculaire, lacération de

	la peau
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	goutte, hyponatrémie
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 généraux et anomalies au site d'administration :	douleur thoracique, sensation de froid, affection pseudo-grippale, œdème localisé, trouble des muqueuses, douleur thoracique non cardiaque, enflure
Troubles psychiatriques :	rêves étranges, anxiété, état de confusion, humeur dépressive, désorientation, irritabilité, perte de libido, pensées négatives, attaques de panique, phobie sociale, sommeil profond
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :	lipome

- Autres effets indésirables du médicament observés dans le cadre du programme d'essais cliniques avant et après la mise en marché de TARGIN

  La liste ci-dessous indique les effets indésirables survenus au cours du traitement qui ont été signalés au cours d'essais cliniques contrôlés portant sur TARGIN (n = 832) et qui n'ont pas été présentés dans les listes et les tableaux précédents. Ces effets sont classés par système organique et par fréquence selon les définitions suivantes : très fréquents (≥ 1/10); fréquents (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquents (≥ 1/1000 à < 1/100); rares (≥ 1/10 000 à < 1/1000); très rares (< 1/10 000) et fréquence inconnue (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données recueillies).

- Affections des organes de reproduction et du sein
  Peu fréquents : dysfonction érectile

- Affections du rein et incontinence urinaire
  Peu fréquents : miction impérieuse, rétention urinaire

- Affections gastro-intestinales
  Peu fréquents : éructations

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
  Fréquence inconnue : dépression respiratoire, syndrome d'apnée centrale du sommeil, syndrome d'apnée obstructive du sommeil

- Troubles du système immunitaire

Peu fréquents : hypersensibilité

- Troubles du système nerveux
  Peu fréquents : léthargie, paresthésie, sédation, trouble de la parole, syncope

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration
  Peu fréquents : soif

- Troubles psychiatriques
  Peu fréquents : pensées anormales, humeur euphorique, hallucinations, cauchemars
  Fréquence inconnue : dépendance au médicament

  Dans le cadre d'une étude ouverte observationnelle prospective sans intervention de deux ans (étude OXN9002) effectuée en Europe, 7 836 patients ayant des douleurs intenses depuis au moins quatre mois ont reçu TARGIN et ont fait l'objet d'une surveillance pendant quatre semaines. Environ 25 % des patients (n = 1 963) n'avaient jamais reçu d'opioïdes; les 5 849 autres patients avaient été auparavant traités par des opioïdes. Les effets indésirables du médicament le plus fréquemment signalés dans la population totale ont été les nausées (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.

Autres effets indésirables du médicament signalés pour les produits à base d'oxycodone autres que TARGIN

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés en lien avec la substance médicinale, soit l'oxycodone.

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané
  Peu fréquents : peau sèche, urticaire

- Affections des organes de reproduction et du sein
  Peu fréquents : hypogonadisme, aménorrhée

- Affections gastro-intestinales
  Peu fréquents : dysphagie, caries dentaires, iléus

- Affections hépatobiliaires
  Peu fréquents : cholestase

- Affections oculaires
  Peu fréquents : myosis

- Affections vasculaires
  Peu fréquents : vasodilatation

- Troubles du métabolisme et de la nutrition
  Peu fréquents : déshydratation

- Troubles du système immunitaire
  Peu fréquents : réactions anaphylactiques

- Troubles du système nerveux
  Peu fréquents : hypertonie, contractions musculaires involontaires, hypoesthésie
  Fréquence inconnue : hyperalgésie

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration
  Peu fréquents : œdème
  Fréquence inconnue : syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes, tolérance au médicament

- Troubles psychiatriques
  Fréquents : agitation
  Fréquence inconnue : agressivité

Pharmacodépendance

Les fréquences indiquées ci-dessus pour la dépendance au médicament, le syndrome de sevrage et la tolérance au médicament témoignent d'une grande variabilité, même si les risques restent limités avec l'utilisation de faibles doses pendant une courte durée.

L'utilisation répétée de TARGIN peut mener à une pharmacodépendance, même à des doses thérapeutiques. Le risque de pharmacodépendance peut varier en fonction des facteurs de risque de chaque patient, de la posologie et de la durée du traitement opioïde.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

- Insuffisance surrénalienne

  Des cas d'insuffisance surrénalienne liée à la prise d'opioïdes ont été signalés, la plupart du temps à la suite d'un usage de plus d'un mois (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

- Déficit androgénique

  L'utilisation chronique d'opioïdes peut avoir un effet sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, entraînant un déficit androgénique pouvant se manifester par une baisse de la libido, une impuissance, une dysfonction érectile, une aménorrhée ou une infertilité. Le rôle des opioïdes dans le syndrome clinique de l'hypogonadisme est inconnu parce que les différentes sources de stress médicales, physiques et psychologiques et associées au mode de vie qui peuvent influer sur les taux d'hormones sexuelles ont été mal maîtrisées dans les études qui ont été menées jusqu'à maintenant. Les patients présentant des symptômes de déficit androgénique doivent être soumis à des analyses de laboratoire.

- Syndrome sérotoninergique

  Des cas de syndrome sérotoninergique, une affection potentiellement mortelle, ont été signalés lors de l'utilisation concomitante d'opioïdes et d'agents sérotoninergiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique).

- Des cas d'hyperalgésie, d'hypogonadisme et d'œdème pulmonaire ont été signalés depuis

la mise en marché de l'oxycodone.

- Des cas de syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes ont également été signalés chez des patients traités par l'oxycodone après sa mise en marché (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage néonatal associé aux opioïdes).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

- Les risques associés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris l'alcool, peuvent entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
  - La prescription concomitante de TARGIN et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC doit être réservée aux patients chez lesquels les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
  - Envisager de réduire la dose des dépresseurs du SNC quand ils sont prescrits en concomitance.
  - Rechercher chez les patients les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peuvent exacerber les effets des médicaments opioïdes, ce qui peut causer une anxiété, une confusion et une dépression respiratoire. TARGIN est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des IMAO ou qui en ont pris dans les 14 jours précédents.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

- Interactions avec des dépresseurs du SNC (y compris les benzodiazépines et l'alcool)

  TARGIN doit être administré avec précaution; il convient de commencer par une posologie réduite (de ⅓ à ½ de la posologie habituelle) chez les patients qui prennent également d'autres dépresseurs du système nerveux central (par exemple, d'autres opioïdes, des gabapentinoïdes, comme la prégabaline, le baclofène, des anxiolytiques, des sédatifs, des hypnotiques, des antipsychotiques, des antidépresseurs, des phénothiazines, des neuroleptiques, des antiémétiques et de l'alcool) et des bêtabloquants, car ces agents peuvent accentuer l'effet dépresseur sur le SNC (par exemple, la dépression respiratoire) de TARGIN. Il ne faut pas consommer d'alcool pendant la prise de TARGIN, car cela peut augmenter le risque de présenter des effets secondaires dangereux.

- Interactions avec des anticholinergiques

  L'administration concomitante d'oxycodone et d'anticholinergiques ou de médicaments exerçant une activité anticholinergique (p. ex., antidépresseurs tricycliques, antihistaminiques, antipsychotiques, myorelaxants et antiparkinsoniens) peut accentuer les effets anticholinergiques indésirables.

9.3 Interactions médicament-comportement

La consommation concomitante d'alcool est à éviter (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités; 9.1 Interactions médicamenteuses graves et 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses).

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions n'a été effectuée avec TARGIN.

- 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, soit CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1.

  L'oxycodone est métabolisée en partie par les isoenzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450. L'activité de ces voies métaboliques peut être inhibée ou induite par divers médicaments administrés en association ou par certains aliments. Il faudra peut-être ajuster les doses d'oxycodone en conséquence.

- Inhibiteurs de la CYP3A4

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

- Inducteurs de la CYP3A4

  Les inducteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, comme la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis, peuvent induire le métabolisme de l'oxycodone et donc causer une augmentation de la clairance du médicament, ce qui entraînerait une diminution des concentrations plasmatiques d'oxycodone, un manque d'efficacité ou la survenue d'un syndrome de sevrage chez les patients qui sont devenus physiquement dépendants de l'oxycodone. Une étude publiée a montré que l'administration concomitante de rifampicine, un inducteur des enzymes métabolisant le médicament, a diminué l'ASC de l'oxycodone (par voie orale) de 86 % et sa C_{max} de 63 %. Si l'administration concomitante de TARGIN est nécessaire, il convient de faire preuve de

prudence lorsque l'on instaure un traitement chez des patients qui prennent ou qui viennent de cesser de prendre des inducteurs de la CYP3A4. On doit évaluer ces patients à intervalles fréquents et envisager des ajustements posologiques jusqu'à l'obtention d'effets médicamenteux stables.

- Inhibiteurs de la CYP2D6

  L'oxycodone est partiellement métabolisée en oxymorphone par l'isoenzyme CYP2D6. Bien que cette voie puisse être bloquée par divers médicaments (par exemple, certains médicaments cardiovasculaires, notamment l'amiodarone et la quinidine, ainsi que les antidépresseurs polycycliques), ce blocage peut diminuer la clairance de l'oxycodone, ce qui peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques d'oxycodone.

- Administration concomitante avec des analgésiques opioïdes agonistes/antagonistes mixtes

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

- IMAO

  Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (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 14 jours précédents (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

- Warfarine et autres anticoagulants dérivés de la coumarine

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

- Agents sérotoninergiques

  L'administration concomitante de chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone et d'un agent sérotoninergique, comme un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, trouble potentiellement mortel (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux).

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

  Les données *in vitro* indiquent qu'en présence d'éthanol, 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.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode 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 par des opioïdes.

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.

10.2 Pharmacodynamie

Pour obtenir la liste complète des résultats pharmacodynamiques concernant l'analgésie et la fonction intestinale, veuillez consulter la section 14 ÉTUDES CLINIQUES de la monographie de produit.

- Chlorhydrate d'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 changements d'humeur, la dépression respiratoire, la suppression de la toux, la baisse de motilité gastro-intestinale, les nausées, les vomissements et l'altération des systèmes nerveux endocrinien et autonome.

  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. L'oxycodone conserve au moins la moitié de son activité analgésique lorsqu'elle est administrée par voie orale.

Lorsqu'elle est administrée en traitement aigu, elle est environ deux fois plus puissante que la morphine administrée par voie orale.

Bien qu'il n'y ait pas de limite intrinsèque aux effets analgésiques de l'oxycodone, sa posologie est limitée par les effets indésirables qui y sont associés, principalement la dépression respiratoire, les nausées et les vomissements qui peuvent se manifester à la suite de l'administration de doses élevées.

- Chlorhydrate de 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 par des 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 naloxone seule.

- Appareil cardiovasculaire

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

- Système nerveux central

  L'oxycodone entraîne une dépression respiratoire en agissant directement sur les centres respiratoires du tronc cérébral. La dépression respiratoire implique une baisse de l'aptitude des centres du tronc cérébral à répondre aux augmentations de tension du CO_2 et à la stimulation électrique. L'oxycodone a un effet dépresseur sur le réflexe de la toux en agissant directement sur le centre de la toux dans le bulbe rachidien.

  L'oxycodone entraîne un myosis, même dans l'obscurité totale. Les pupilles en pointe d'aiguille sont un signe de surdose d'opioïdes, mais ne sont pas pathognomoniques (par exemple, des lésions pontiques d'origine hémorragique ou ischémique peuvent produire des résultats similaires). Plutôt qu'un myosis, on peut observer une mydriase marquée accompagnée d'une hypoxie dans un contexte de surdose d'oxycodone.

- Système endocrinien

  Les opioïdes peuvent influencer les axes hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou hypothalamo-hypophyso-gonadique. Les changements observés comprennent une augmentation de la concentration sérique de prolactine et une diminution de la

concentration plasmatique de cortisol et de testostérone. Des symptômes cliniques dus à ces changements hormonaux peuvent se manifester.

- Appareil digestif et autres muscles lisses

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

  La naloxone, un antagoniste des opioïdes, est ajoutée au médicament pour contrecarrer la constipation liée aux opioïdes grâce à une inhibition locale de l'action de l'oxycodone sur les récepteurs opioïdes de l'intestin. Les bienfaits de la naloxone se manifestent localement dans le tractus gastro-intestinal.

- Système immunitaire

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

10.3 Pharmacocinétique

- Chlorhydrate d'oxycodone
  - Absorption

  La biodisponibilité absolue de l'oxycodone est élevée, pouvant aller jusqu'à 87 % à la suite de son administration par voie orale. La biodisponibilité élevée de l'oxycodone par voie orale est attribuable à son faible métabolisme présystémique et/ou de premier passage.

  - Distribution

  À la suite de son 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 détectée dans le lait maternel.

  - Métabolisme

  Contrairement à la morphine, l'oxycodone ne subit pas un important métabolisme de premier passage, peut-être à cause de l'effet protecteur d'un groupe méthoxy en 3^{e} position, qui est un site de glycuroconjugaison 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 à l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 et à l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. De plus, la formation de la noroxymorphone se produit grâce aux isoenzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, la formation de ces métabolites peut, en théorie, être affectée par d'autres médicaments (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). 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 d'oxymorphone chez l'humain, sans influencer de façon importante la pharmacodynamie de l'oxycodone. La contribution des métabolites à l'effet pharmacodynamique global est insignifiante.

Les études *in vitro* portant sur l'interaction entre la noroxymorphone et d'autres médicaments au moyen de microsomes de foie humain n'ont révélé aucune inhibition significative des activités des isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4, ce qui indique que la noroxymorphone pourrait ne pas altérer le métabolisme d'autres médicaments qui sont métabolisés par la CYP2D6 et la 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 minimes. 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 de l'administration orale, 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.

- Élimination

L'oxycodone et ses métabolites sont excrétés dans l'urine et les fèces. 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
  - Absorption

    La biodisponibilité systémique de la naloxone administrée par voie orale est très faible, soit de moins de 3 %.

  - Distribution

    La naloxone passe dans le placenta. On ignore si la naloxone passe également dans le lait maternel.

  - Métabolisme

    La naloxone est métabolisée dans le foie. Ses principaux métabolites sont la naloxone glucuronidée, le 6β-Naloxol et son glurucoronide.

  - Élimination

    La naloxone et ses métabolites sont excrétés dans l'urine.

- Association de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone (TARGIN)

  Les caractéristiques pharmacodynamiques de l'oxycodone à libération contrôlée de TARGIN sont équivalentes à celles des comprimés de chlorhydrate d'oxycodone à libération contrôlée administrés 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 certaines teneurs de TARGIN (10/5 mg, 20/10 mg et 40/20 mg) a été démontrée. Veuillez noter que la biodisponibilité proportionnelle du comprimé à 5/2,5 mg (la plus faible dose) par rapport aux autres concentrations de TARGIN n'a pas été établie. La teneur la plus faible est destinée à être utilisée uniquement pour des ajustements posologiques et la prise de plusieurs comprimés de 5/2,5 mg ne doit pas remplacer la prise de comprimés TARGIN de teneurs plus élevées.

  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 nourriture (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

  L'administration par voie rectale de TARGIN (comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée) est contre-indiquée. 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 par voie rectale de TARGIN n'a pas été étudiée, mais pourrait 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.

Populations particulières et états pathologiques

- Enfants (< 18 ans)

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

- Personnes âgées (> 65 ans)

  Les concentrations plasmatiques d'oxycodone sont 15 % plus élevées chez les personnes âgées que chez les sujets plus jeunes. En général, il convient de faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose chez une personne âgée et de commencer par la plus faible dose de la gamme posologique, en tenant compte de la fréquence plus élevée d'altération

de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, des maladies concomitantes ou des autres traitements médicamenteux. La posologie doit ensuite être ajustée à la dose de TARGIN la plus faible qui permettra d'obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur et des effets secondaires acceptables.

- Sexe

  On n'a décelé aucune différence de concentrations plasmatiques entre les hommes et les femmes traités par TARGIN.

- Insuffisance hépatique

  L'insuffisance hépatique a modifié de façon significative les caractéristiques pharmacocinétiques de l'oxycodone de TARGIN, en particulier chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 10/5 mg de TARGIN à 18 patients atteints d'insuffisance hépatique à des degrés divers, l'ASC moyenne de l'oxycodone était de 99,1, de 143, de 319 et de 314 ng•h/mL pour les sujets en bonne santé et les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement. L'augmentation moyenne de l'ASC de l'oxycodone était d'environ 43 %, 219 % et 210 % pour les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé. La C_{max} moyenne de l'oxycodone était de 9,00, de 10,8, de 18,1 et de 17,2 ng/mL pour les sujets en bonne santé et les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement. L'augmentation moyenne de la C_{max} de l'oxycodone était d'environ 20 %, 101 % et 91 % pour les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé.

  L'insuffisance hépatique a modifié de façon significative les caractéristiques pharmacocinétiques de la naloxone de TARGIN, en particulier chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. L'ASC_{0-t} moyenne de la naloxone était de 0,238, de 0,908, de 14,1 et de 13,7 ng•h/mL pour les sujets en bonne santé et les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement. L'augmentation moyenne de l'ASC de la naloxone était d'environ 311 %, 11 418 % et 10 566 % pour les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé. La C_{max} moyenne de la naloxone était de 0,0278, de 0,0537, de 1,47 et de 1,46 ng/mL pour les sujets en bonne santé et les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement. L'augmentation moyenne de la C_{max} de la naloxone était d'environ 93 %, 5 192 % et 5 152 % pour les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé.

- Insuffisance rénale

  Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 20/10 mg de TARGIN à 12 patients atteints d'insuffisance rénale à des degrés divers, l'ASC moyenne de l'oxycodone était de 111, de 171, de 186 et de 253 ng•h/mL pour les sujets en bonne santé et les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement. L'augmentation moyenne de l'ASC de l'oxycodone était d'environ 53 %, 66 % et 124 % pour les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé. La C_{max} moyenne de l'oxycodone était de 10,6, de 11,7, de 14,4 et de 17,8 ng/mL pour les sujets en bonne santé et les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement. L'augmentation moyenne

de la C_{max} de l'oxycodone était d'environ 10 %, 35 % et 67 % pour les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé.

L'insuffisance rénale a modifié de façon significative les caractéristiques pharmacocinétiques de la naloxone de TARGIN, en particulier chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave. L'ASC_{0-t} moyenne de la naloxone était de 0,115, de 1,02, de 0,459 et de 1,12 ng•h/mL pour les sujets en bonne santé et les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement. L'augmentation moyenne de l'ASC de la naloxone était d'environ 2 750 %, 3 810 % et 7 512 % pour les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé. La C_{max} moyenne de la naloxone était de 0,0345, de 0,0435, de 0,0347 et de 0,0678 ng/mL pour les sujets en bonne santé et les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement. L'augmentation moyenne de la C_{max} de la naloxone était d'environ 976 %, 758 % et 1 575 % pour les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, respectivement, comparativement aux sujets en bonne santé.

- Propriétés de résistance à l'altération

  L'abus de TARGIN peut entraîner une surdose et la mort (voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

  TARGIN est préparé avec des ingrédients et des procédés de fabrication visant à en réduire le mésusage et l'abus. Les études suivantes montrent que TARGIN possède des propriétés pharmacologiques qui peuvent rendre difficiles le mésusage et l'abus et rendre le produit moins gratifiant s'il est administré par voie nasale ou intraveineuse. La possibilité d'abus par d'autres voies d'administration n'a pas été abordée. L'abus par n'importe quelle voie d'administration demeure possible. Il n'a pas été démontré que ces études permettaient de prévoir l'abus de TARGIN dans un contexte réel.

- Essais *in vitro*

  Des études *in vitro* portant sur les manipulations physiques et chimiques des comprimés ont été réalisées pour évaluer dans quelle mesure le composant oxycodone pouvait être séparé de la naloxone, qui est un puissant antagoniste opioïde. Les résultats des épreuves de laboratoire montrent que TARGIN peut être écrasé et dissous en solution. Toutefois, on n'a pas réussi à inactiver complètement la naloxone ou à séparer complètement le composant naloxone de l'oxycodone, même en utilisant diverses techniques et sous diverses conditions. D'après les résultats des études *in vitro*, l'incapacité de séparer les deux composants actifs devrait avoir un effet dissuasif sur l'abus d'oxycodone résultant de manipulations physiques et chimiques des comprimés de TARGIN.

- Essais *in vivo*

  Une série d'études cliniques conçues pour étudier le potentiel d'abus et d'utilisation abusive de TARGIN a été réalisée chez des utilisateurs dépendants ou non dépendants d'opioïdes à des fins récréatives. Les études comprenaient des mesures subjectives, comme une échelle visuelle analogue (ÉVA) du goût pour la drogue, et des mesures objectives, comme la pupillométrie. Dans l'ensemble, pour ces études, les résultats subjectifs obtenus étaient appuyés par des résultats similaires au niveau des mesures objectives et concordaient avec la pharmacologie établie de la naloxone. Une comparaison a montré une réduction du goût

pour TARGIN par rapport à la poudre d'oxycodone lorsque chacun des agents était administré par voie intranasale. Dans une autre comparaison, des solutions de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone dans un rapport de 2:1 selon le poids ont été administrées par voie intraveineuse afin d'étudier le potentiel d'abus et d'utilisation abusive de TARGIN. Dans cette comparaison, les solutions d'oxycodone/naloxone ont démontré une réduction du goût pour la drogue par rapport à la solution d'oxycodone seule lorsque chacun des agents était administré par voie intraveineuse. La signification clinique de ces résultats n'a pas encore été établie. En cas d'abus de TARGIN par voie parentérale ou intranasale 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.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

- TARGIN doit être conservé dans un endroit sûr, comme un endroit fermé à clé et hors de la vue et de la portée des enfants, avant, pendant et après son utilisation. TARGIN ne doit pas être pris devant des enfants, car ceux-ci pourraient reproduire le geste.

- TARGIN ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour l'élimination du médicament. Les comprimés TARGIN non utilisés ou périmés doivent être éliminés de façon adéquate dès qu'ils ne sont plus nécessaires pour éviter que d'autres personnes soient exposées accidentellement au médicament, y compris les enfants et les animaux de compagnie. TARGIN ne doit pas être partagé avec d'autres personnes, et il est recommandé de prendre les mesures nécessaires afin de le protéger contre le vol et le mésusage. Au besoin, on recommande au patient de consulter un pharmacien pour connaître les options d'entreposage temporaire jusqu'à ce que le médicament soit retourné à la pharmacie où on l'éliminera de façon sécuritaire.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substances pharmaceutiques

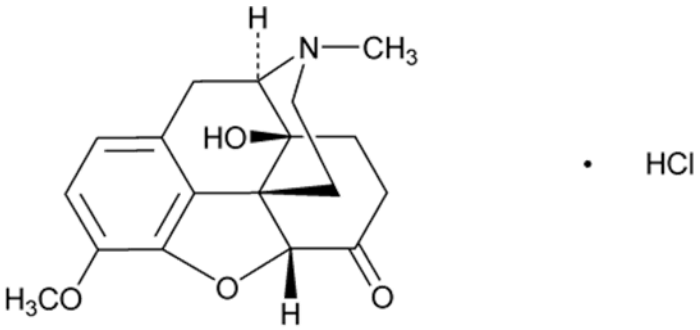
Oxycodone

Dénomination commune : chlorhydrate d'oxycodone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{21}NO_4$•HCl / 351,83

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'oxycodone est un analgésique opioïde.

Description physique : Poudre cristalline de couleur blanche ou blanc cassé, inodore.

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

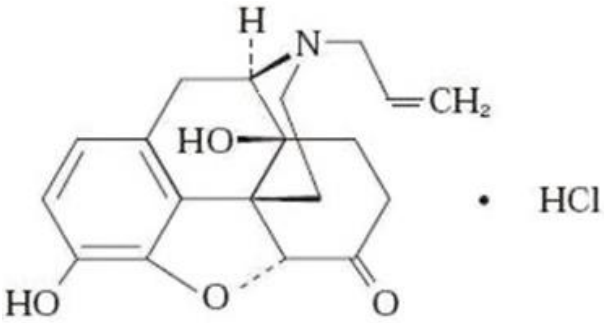
Naloxone

Dénomination commune : chlorhydrate de naloxone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{19}H_{21}NO_4$•HCl / 363,84

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La naloxone est un antagoniste opioïde.

Description physique : Poudre de couleur blanc cassé.

Solubilité : Soluble dans l'eau et l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Indication : soulagement de la douleur

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 graves.

Tableau 4 – Résumé des données démographiques sur les patients participant aux essais cliniques pivots portant sur le soulagement de la douleur

Nº de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
ÉTUDES PIVOTS SUR LA DOULEUR					
OXN3401	Essai multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, mené en parallèle et contrôlé par placebo et traitement actif	TARGIN à 10/5 et 20/10 mg (q12h) vs oxycodone à LC à 10 et 20 mg (q12h) vs comprimés de placebo (q12h), par voie orale Durée : 12 semaines Plage des doses : de 20/10 à 40/20 mg/jour	N = 463	56 (de 22 à 85 ans)	H = 178 F = 285
038-001	Essai multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, mené en parallèle et contrôlé par placebo	TARGIN à 10/5, 20/10 et 40/20 mg (q12h) vs comprimés de placebo (q12h), par voie orale Durée : 4 semaines par phase Plage des doses : de 40/20 à 80/40 mg/jour	N = 83	51 (de 39 à 63 ans)	H = 39 F = 44

Études pivots sur la douleur

- ***Étude OXN3401 :*** Quatre cent soixante-trois patients souffrant de lombalgie chronique ont été répartis aléatoirement 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 avec répartition aléatoire, menée en parallèle et à double insu de 12 semaines. Ont été inscrits des patients adultes souffrant de lombalgie chronique modérée à grave ayant besoin d'un traitement opioïde continu. 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 était de 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 à double insu.

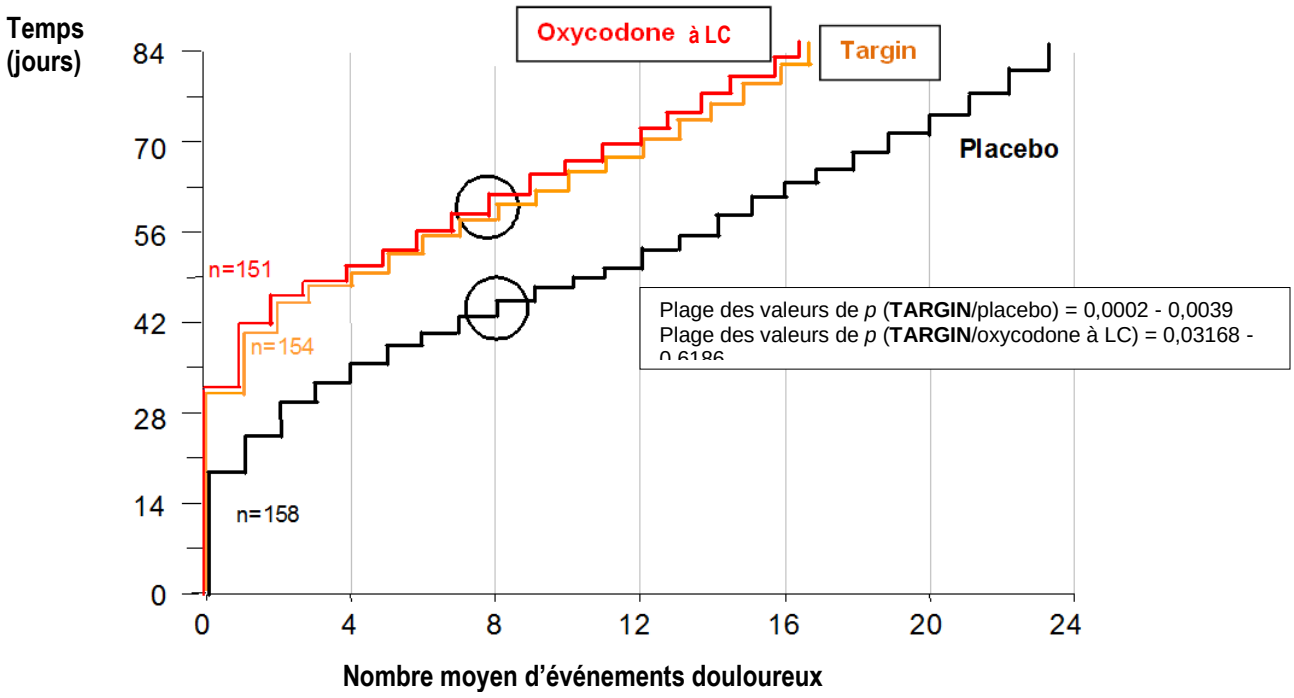
  Les résultats relatifs au critère principal d'évaluation de l'efficacité ont indiqué que l'apparition des douleurs était nettement réduite avec TARGIN par rapport au placebo. L'apparition des événements douloureux était comparable entre TARGIN et l'oxycodone à LC.

  La période partant de la dose initiale du médicament à l'étude et allant jusqu'à l'apparition d'événements douloureux récurrents au cours des 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 chez le groupe traité par TARGIN sont apparus entre 12 et 15 jours plus tard que dans le groupe placebo. Les événements douloureux survenus chez le groupe traité par l'oxycodone à libération contrôlée sont apparus entre 14 et 16 jours plus tard que dans le groupe placebo. La période écoulée jusqu'à l'apparition des événements douloureux était significativement plus courte dans le groupe placebo que dans le groupe traité par TARGIN ($p < 0,0001$ et 0,0003). Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée entre les groupes traités par TARGIN et par l'oxycodone à libération contrôlée. Reportez-vous à la Figure 1 ci-après.

  Les mesures secondaires de l'efficacité contre la douleur confirmaient généralement les résultats relatifs au critère principal d'évaluation de l'efficacité.

  La fonction intestinale était un critère d'évaluation secondaire de l'efficacité. Après 12 semaines de traitement, les résultats des scores à l'indice de la fonction intestinale (*Bowel Function Index*, BFI) et le nombre de selles spontanées complètes (*Complete Spontaneous Bowel Movements*, CSBM) indiquaient une amélioration de la fonction intestinale (la fonction intestinale était mesurée en combinant les scores BFI et CSBM) avec le traitement par TARGIN comparativement au traitement par l'oxycodone à LC.

Figure 1 : OXN3401 – Période jusqu'à l'apparition des événements douloureux récurrents selon le nombre moyen d'événements douloureux par groupe de traitement



- ***Étude 038-001 :*** Quatre-vingt-trois patients souffrant de lombalgie chronique ont été répartis aléatoirement pour recevoir TARGIN ou un placebo deux fois par jour au cours d'une étude avec répartition aléatoire, croisée et à double insu de 8 semaines. Ont été inscrits des patients adultes souffrant de lombalgie chronique ayant besoin d'un traitement opioïde continu. Tous les patients se sont soumis à une phase d'élimination de 2 à 7 jours où ils devaient cesser de prendre tous les analgésiques opioïdes avant la répartition aléatoire, pour ensuite recevoir 10/5 mg de TARGIN ou un placebo. La dose de TARGIN ou du placebo était augmentée selon l'efficacité et la tolérabilité à 20/10, 30/15 et 40/20 mg, deux fois par jour. Une préparation combinée 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, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était 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 celui recevant le placebo (soit 55,9 et 2,4). Reportez-vous au Tableau 5 pour consulter un sommaire des données.

Tableau 5 – Résultats de l'étude 038-001

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

Indication : soulagement de la constipation causée par les opioïdes

Tableau 6 – Résumé des données démographiques sur les patients participant aux essais cliniques pivots portant sur la constipation causée par les opioïdes

Nº de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
ÉTUDES PIVOTS SUR LA FONCTION INTESTINALE					
OXN3001	Essai multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, mené en parallèle et contrôlé par traitement actif	TARGIN à 10/5 et 20/10 mg (q12h) vs comprimés d'oxycodone à LC à 10 et 20 mg (q12h), par voie orale Durée : 12 semaines Plage des doses : de 20/10 à 50/25 mg/jour	N = 322	59 (de 25 à 87 ans)	H = 126 F = 196
OXN3006	Essai multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, mené en parallèle et contrôlé par traitement actif	TARGIN à 10/5, 20/10, 40/20 mg (q12h) vs comprimés d'oxycodone à LC à 10, 20 et 40 mg (q12h), par voie orale Durée : 12 semaines Plage des doses : de 60/30 à 80/40 mg/jour	N = 265	56 (de 32 à 84 ans)	H = 84 F = 181
Analyse groupée des études sur la fonction intestinale (OXN3001 et 3006)					
OXN9001 (analyse groupée des études OXN3001 et 3006)	Essai multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, mené en parallèle et contrôlé par traitement actif	TARGIN à 10/5 et 20/10 mg (q12h) vs comprimés d'oxycodone à LC à 10 et 20 mg (q12h), par voie orale Durée : 12 semaines Plage des doses : de 20/10 à 80/40 mg/jour	N = 587	58 (de 25 à 87 ans)	H = 210 F = 377

Nº de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
ÉTUDE PIVOT DONT LES DEUX PRINCIPAUX CRITÈRES D'ÉVALUATION ÉTAIENT LA DOULEUR ET LA FONCTION INTESTINALE					
OXN2001	Étude multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, à double placebo, menée en parallèle et contrôlée par traitement actif comportant deux critères d'évaluation principaux (la douleur et la fonction intestinale)	TARGIN à 5/2,5, 10/5, 20/10 et 40/20 mg vs comprimés d'oxycodone à LC à 5, 10, 20 et 40 mg (q12h) Voie orale Durée : 4 semaines Plage des doses : de 20/10 à 120/60 mg/jour	N = 184	63 (de 36 à 84 ans)	H = 94 F = 90

Études pivots sur la fonction intestinale

- ***Étude OXN3001 :*** Trois cent vingt-deux patients souffrant de lombalgie chronique ont été répartis aléatoirement pour recevoir TARGIN ou de l'oxycodone à libération contrôlée (LC) deux fois par jour au cours d'une étude avec répartition aléatoire, menée en parallèle et à double insu de 12 semaines. Ont été inscrits des patients adultes souffrant de douleurs chroniques modérées à graves et ayant besoin d'un traitement opioïde continu (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. La plage 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 au besoin; 10 mg/jour de bisacodyle par voie orale 72 heures après la dernière évaluation des selles à titre de médicament de secours contre la constipation. On pouvait faire exception à cette posologie en cas de constipation insupportable.

  Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de ce médicament 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 en trois points mesurant la constipation sur une échelle numérique analogue (ENA) de 0 à 100 (facilité de défécation, sensation d'évacuation incomplète des selles et évaluation de la constipation).

  Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient :
  - le nombre de selles spontanées complètes (CSBM) par semaine;

- le score de la « douleur moyenne au cours des 24 dernières heures » sur l'échelle d'intensité de la douleur (de 0 à 10).

TARGIN a affiché une différence significative sur le plan statistique du score BFI après 4 semaines (premier critère d'évaluation) de traitement (-15,2) par comparaison avec l'oxycodone à LC (analyse par 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 avec la valeur de départ (voir la Figure 2).

Les CSBM totales par semaine se sont améliorées après 4 semaines de traitement, passant d'une moyenne de 1,1 à 3,5 avec amélioration d'une selle supplémentaire par semaine avec l'utilisation de TARGIN par comparaison avec l'oxycodone à LC. Une amélioration similaire a été constatée après 1, 2 et 3 semaines de traitement. Reportez-vous au Tableau 7 pour consulter un sommaire des données.

Tableau 7 – Résultats de l'étude OXN3001

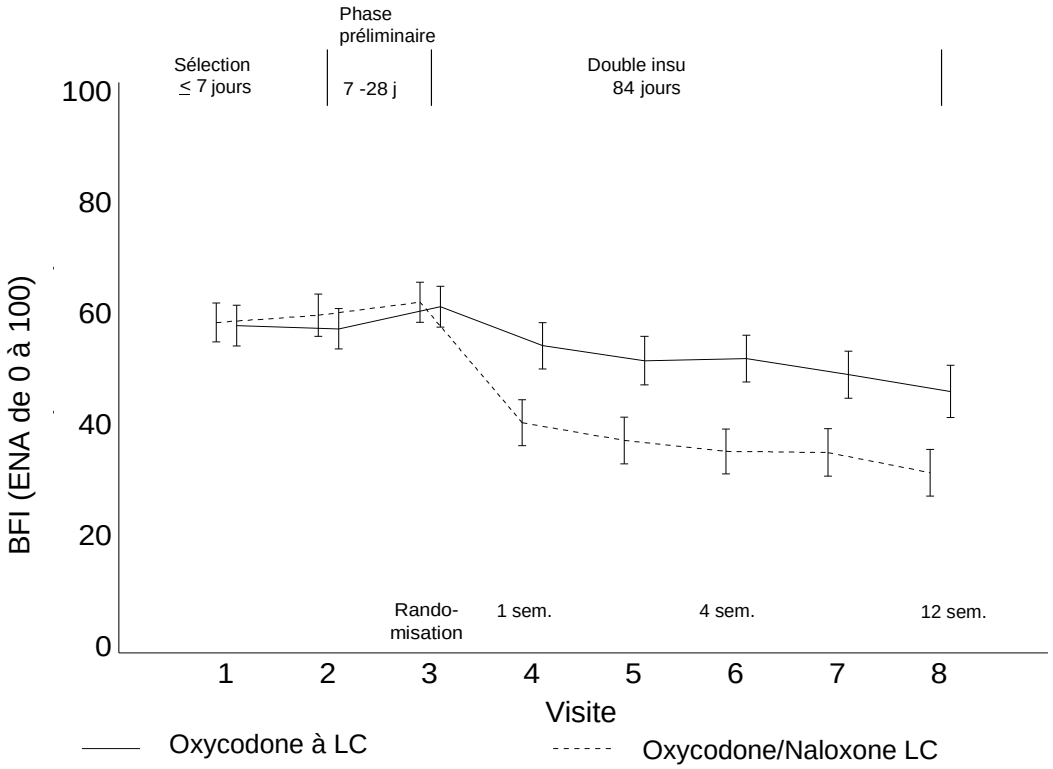
Critères d'évaluation	**Valeur associée et signification statistique pour TARGIN**	**Valeur associée et signification statistique pour l'oxycodone à libération contrôlée**
Indice de la fonction intestinale BFI (de 0 à 100) 4 semaines de traitement	Valeur de départ 61,8 TARGIN 34,9	Valeur de départ 61,0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

- La proportion de sujets dans le groupe recevant TARGIN (31 %) ayant besoin d'un laxatif (comprimés de bisacodyle) était significativement plus faible que celle du groupe recevant de l'oxycodone (55 %) après 4 semaines de traitement.

- Le changement par rapport aux valeurs de départ de la proportion de sujets ayant eu ≥ 3 CSBM après 4 semaines de traitement était plus important chez le groupe traité par TARGIN (58 %) que chez celui traité par l'oxycodone à LC (40 %). Les changements quant à la proportion des sujets ont été détectés à la première, deuxième et troisième semaine de l'étude.

- La douleur moyenne au cours des 24 dernières heures tout au long de l'étude de 12 semaines était comparable entre les groupes recevant TARGIN ou l'oxycodone à LC.

Figure 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 OXN3006 :*** Deux cent soixante-cinq patients souffrant de lombalgie chronique ont été répartis aléatoirement pour recevoir TARGIN ou de l'oxycodone à libération contrôlée (LC) deux fois par jour au cours d'une étude avec répartition aléatoire, menée en parallèle et à double insu de 12 semaines. Ont été inscrits des patients adultes souffrant de douleurs chroniques modérées à graves et ayant besoin d'un traitement opioïde continu (l'équivalent de 60 à 80 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. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir TARGIN ou de l'oxycodone à LC selon 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 principal critère d'évaluation de l'efficacité de ce médicament 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 en trois points mesurant la constipation sur une échelle numérique analogue (ENA) de 0 à 100 (facilité de défécation, sensation d'évacuation incomplète des selles, et évaluation de la constipation).

  Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient :
  - le nombre de selles spontanées complètes (CSBM) par semaine;

- le score de la « douleur moyenne au cours des 24 dernières heures » sur l'échelle d'intensité de la douleur (de 0 à 10).

TARGIN a affiché une différence significative sur le plan statistique du score BFI après 4 semaines (premier critère d'évaluation) de traitement (-14,9) par comparaison avec l'oxycodone à libération contrôlée (analyse par modèle mixte à mesures répétées, $p < 0,0001$). La différence s'est 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 avec la valeur de départ (voir la Figure 3 et le Tableau 8).

Les CSBM totales par semaine se sont améliorées après 4 semaines de traitement, passant d'une moyenne de 0,9 à 3,1 avec amélioration d'une selle supplémentaire par semaine avec l'utilisation de TARGIN par comparaison avec l'oxycodone à LC. Des améliorations similaires ont été constatées après 1, 2 et 3 semaines de traitement.

Tableau 8 – Résultats de l'étude OXN3006

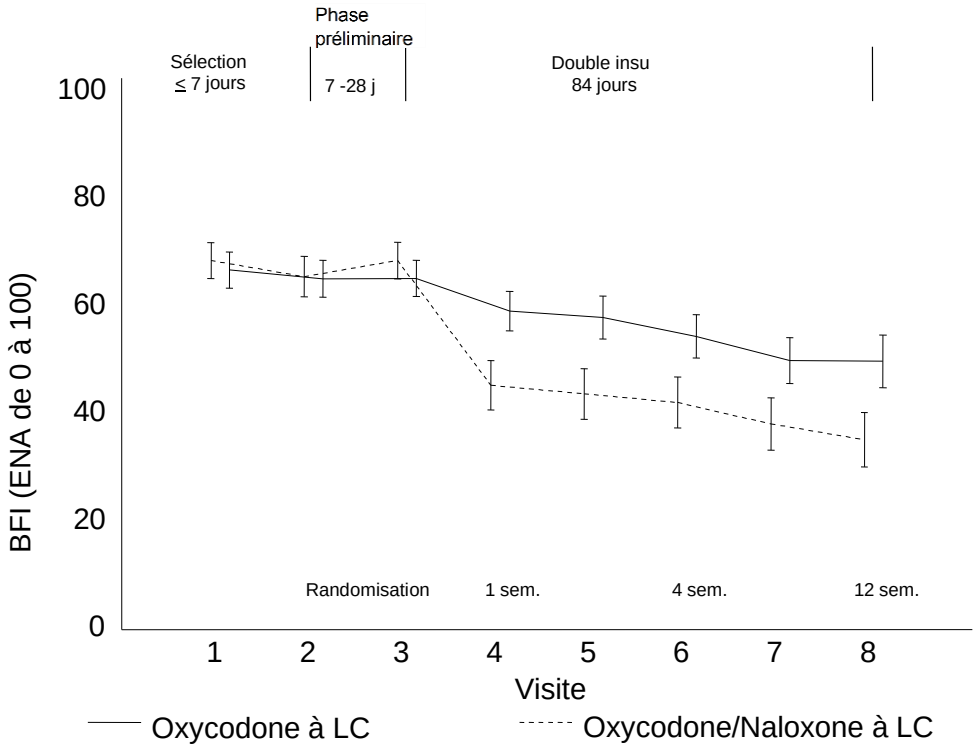
Critères d'évaluation	**Valeur associée et signification statistique pour TARGIN**	**Valeur associée et signification statistique pour l'oxycodone à libération contrôlée**
Indice de la fonction intestinale BFI (de 0 à 100) 4 semaines de traitement	Valeur de départ 67,4 TARGIN 40,9	Valeur de départ 64,1 Oxycodone à libération contrôlée 53,3
	TARGIN vs oxycodone à libération contrôlée, $p < 0,0001$	
12 semaines de traitement	TARGIN 34,0	Oxycodone à libération contrôlée 48,6
	TARGIN vs oxycodone à libération contrôlée, $p < 0,0001$	
Selles spontanées complètes (moyenne) – CSBM/semaine 4 semaines de traitement	Valeur de départ 0,93 TARGIN 3,1	Valeur de départ 0,92 Oxycodone à libération contrôlée 1,8
	TARGIN vs 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 significativement plus faible que celle du groupe recevant de l'oxycodone (64 %) après 4 semaines de traitement.

- Le changement par rapport aux valeurs de départ de la proportion de sujets ayant eu ≥ 3 CSBM après 4 semaines de traitement était plus important dans le groupe traité par TARGIN (51 %) que dans celui traité par l'oxycodone à LC (25 %). Les changements quant à la proportion des sujets ont été détectés à la première, deuxième et troisième semaine de l'étude.

- La douleur moyenne au cours des 24 dernières heures tout au long de l'étude de 12 semaines était comparable entre les groupes recevant TARGIN ou l'oxycodone à LC.

Figure 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 OXN9001 :*** Une analyse groupée a été effectuée en combinant les deux études avec répartition aléatoire, menées en parallèle et à double insu (études 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 587 sujets ont été inclus dans cette évaluation. Les résultats ont révélé qu'au cours des 12 semaines de la phase à 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 9).

Tableau 9 – Résultats de l'étude OXN9001

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) 12 semaines de traitement	Valeur de départ 3,4 TARGIN 3,6	Valeur de départ 3,3 Oxycodone à libération contrôlée 3,5
	TARGIN vs oxycodone à libération contrôlée, non inf. : $p < 0,08$ IC à 95 % : -0,07 à 0,23	

Étude pivot dont les deux principaux critères d'évaluation étaient la douleur et la fonction intestinale

- ***Étude OXN2001 :*** Cent quatre-vingt-cinq patients souffrant de douleur cancéreuse chronique modérée à intense ont été répartis aléatoirement pour recevoir TARGIN ou de l'oxycodone à libération contrôlée deux fois par jour dans le cadre d'une étude avec répartition aléatoire, à double insu, à double placebo et en parallèle d'une durée de 4 semaines. L'étude comportait trois phases : une phase de sélection, une phase à double insu de 4 semaines et une phase de prolongation de 24 semaines. Après la phase de sélection, les sujets ont interrompu le traitement par des opioïdes et des laxatifs qu'ils suivaient avant le début de l'étude, puis ont été répartis aléatoirement pour recevoir TARGIN ou de l'oxycodone à libération contrôlée au cours de la phase à double insu. Ont été inscrits des patients adultes présentant des antécédents de douleur cancéreuse nécessitant un traitement opioïde continu et qui étaient atteints de constipation (moins de 3 selles au cours des 7 jours précédents ou devant prendre des laxatifs pour des raisons médicales afin d'aller au moins 3 fois à la selle par semaine) causée ou aggravée par un opioïde.

  Les deux critères d'évaluation principaux de cette étude étaient le questionnaire BPI (*Brief Pain Inventory*) et l'indice de la fonction intestinale (BFI [*Bowel Function Index*]).

  Les résultats concernant l'efficacité ont été les suivants :

  Douleur : À la fin de la phase de traitement de 4 semaines, les scores moyens de la douleur étaient de 3,52 et de 3,50 pour l'oxycodone à libération contrôlée et TARGIN respectivement, soit une réduction par rapport aux valeurs initiales de 4,18 et de 4,16 respectivement. La différence de la moyenne des moindres carrés (-0,011; IC à 90 % : -0,474 à 0,452; $p < 0,001$) a permis de confirmer la non-infériorité de TARGIN par rapport à l'oxycodone à libération contrôlée.

  Fonction intestinale : En ce qui a trait à l'atténuation des symptômes de la constipation, une réduction au niveau de l'indice de la fonction intestinale (BFI) a été observée après 4 semaines. Cet indice est passé à une valeur moyenne de 39,47 chez les sujets recevant TARGIN et de 49,68 chez les sujets recevant de l'oxycodone à libération contrôlée, une diminution par rapport aux valeurs moyennes de départ de 63,97 et de 62,40 respectivement. Une comparaison entre les variations observées au niveau des valeurs de l'indice de la fonction intestinale (BFI) à la fin de la phase à double insu a montré que l'atténuation des symptômes était significative sur le plan statistique (différence de la moyenne des moindres carrés = -12,36; IC à 95 % : -19,05 à -5,670; $p \leq 0,001$) et

pertinente sur le plan clinique (Δ BFI > 12) en faveur des sujets recevant TARGIN.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

Cancérogénicité

En ce qui concerne la naloxone administrée par voie orale, une étude de cancérogénicité de 24 mois a été menée chez le rat, à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour. Les résultats indiquent que la naloxone n'est pas cancérogène dans ces conditions. Aucune étude à long terme sur la cancérogénicité de l'association d'oxycodone et de naloxone ou sur celle de l'oxycodone seule n'a été effectuée.

Mutagénicité

L'oxycodone et la naloxone en tant que composés uniques montrent un potentiel clastogène dans les tests biologiques *in vitro*. Cependant, aucun effet similaire 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'humain à des concentrations thérapeutiques peut être éliminé avec une certitude appropriée.

Tératogénicité

Les études menées sur chacun des composants 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 à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg de masse corporelle, et n'a provoqué aucune malformation chez le rat à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg et chez le lapin à 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 femelles gravides. Dans une étude portant sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, la masse corporelle F1 était plus faible à une dose de 6 mg/kg/j par comparaison avec 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 de toxicité standards sur la reproduction ayant porté sur 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 ratons dans la période suivant immédiatement la mise bas à des doses 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 ratons survivants.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[N]TARGIN®
Comprimés de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TARGIN** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **TARGIN** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Même si vous prenez TARGIN comme il vous a été prescrit, il existe un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage lié à l'utilisation des opioïdes pouvant entraîner une surdose et la mort. Pour savoir si vous présentez un risque de toxicomanie, d'abus et de mésusage associés aux opioïdes, il est conseillé de communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Des problèmes respiratoires mettant la vie en danger peuvent survenir lorsque vous prenez TARGIN, particulièrement s'il n'est pas pris comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. Les bébés peuvent éprouver des problèmes respiratoires mettant la vie en danger si leur mère prend des opioïdes pendant la grossesse ou la période d'allaitement.

- Ne donnez jamais TARGIN à quelqu'un d'autre. Cette personne pourrait mourir si elle prenait le médicament. Même une dose unique de TARGIN, prise par une personne à qui il n'a pas été prescrit, peut entraîner une surdose mortelle, ce qui est encore plus susceptible de se produire chez les enfants.

- Si vous avez pris TARGIN durant votre grossesse, que ce soit pendant une période courte ou longue, à des doses faibles ou élevées, votre bébé pourrait présenter des symptômes de sevrage mettant la vie en danger après sa naissance. Ces symptômes peuvent apparaître dans les jours qui suivent la naissance du bébé et pendant une période allant jusqu'à quatre semaines après l'accouchement. Si votre bébé présente l'un ou l'autre des symptômes suivants :
  - s'il ne respire pas normalement (respiration faible, difficile ou rapide),
  - s'il est particulièrement difficile à calmer,
  - s'il présente des tremblements (agitation),
  - s'il fait des selles abondantes, éternue beaucoup, bâille beaucoup, vomit beaucoup, ou s'il a de la fièvre,

  obtenez immédiatement une aide médicale pour votre bébé.

- La prise de TARGIN en même temps que d'autres médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y

compris les drogues illicites) peut causer une somnolence importante, une perte de vigilance, des problèmes respiratoires, un coma et la mort.

- Les comprimés TARGIN doivent être avalés entiers. Vous ne devez pas couper, briser, écraser, mâcher ou dissoudre les comprimés, car cela pourrait entraîner l'absorption d'une dose mortelle d'oxycodone.

Pourquoi utilise-t-on TARGIN?

TARGIN est utilisé pour la prise en charge de la douleur à long terme chez l'adulte, lorsque :
- la douleur est suffisamment intense pour exiger l'emploi quotidien 24 heures sur 24 d'un médicament antidouleur, et que
- le professionnel de la santé juge que les autres options thérapeutiques ne parviennent pas à soulager efficacement la douleur.

TARGIN sert également à atténuer l'effet de la constipation attribuable aux traitements analgésiques par un opioïde.

TARGIN ne doit PAS être utilisé pour soulager les douleurs que vous ne ressentez que de temps à autre (« au besoin »).

Comment TARGIN agit-il?

TARGIN contient de l'oxycodone et de la naloxone.

L'oxycodone est un analgésique appartenant à la classe de médicaments appelés « opioïdes ». Elle soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses spécifiques de la moelle épinière et du cerveau.

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.

Quels sont les ingrédients de TARGIN?

Ingrédients médicinaux :	chlorhydrate d'oxycodone et chlorhydrate de naloxone.
Ingrédients non médicinaux :	éthylcellulose, AD&C bleu n° 1 (comprimés à 5/2,5 mg seulement), hydroxypropylcellulose (comprimés à 5/2,5 mg seulement), oxyde de fer (comprimés à 20/10 mg et à 40/20 mg seulement), lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, povidone K30 (comprimés à 10/20 mg, à 20/40 mg et à 40/20 mg seulement), alcool stéarylique, talc, dioxyde de titane.

TARGIN se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à libération contrôlée : 5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg et 40/20 mg de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone

N'utilisez pas TARGIN si :

- votre professionnel de la santé ne vous l'a pas prescrit;
- vous êtes allergique au chlorhydrate d'oxycodone, au chlorhydrate de naloxone, à d'autres

opioïdes ou à tout autre ingrédient de TARGIN;
- vous ressentez une douleur légère ou de courte durée qui peut être soulagée par l'utilisation occasionnelle de tout autre analgésique, y compris ceux vendus sans ordonnance;
- vous souffrez d'asthme grave, de troubles respiratoires ou d'autres problèmes pulmonaires;
- vous avez une maladie cardiaque appelée *cœur pulmonaire* (insuffisance cardiaque droite);
- vous présentez une obstruction intestinale ou un rétrécissement de l'estomac ou des intestins;
- vous avez une appendicite ou un problème de pancréas appelé *pancréatite*;
- votre intestin ne fonctionne pas correctement (iléus) ou vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen;
- vous présentez une augmentation de la pression dans votre crâne ou souffrez d'un traumatisme crânien;
- vous êtes atteint ou avez des antécédents d'épilepsie (crises épileptiques);
- vous avez des problèmes de foie modérés ou graves;
- vous souffrez d'alcoolisme ou êtes en sevrage d'alcool;
- vous subissez une cure de désintoxication aux narcotiques;
- vous avez une dépendance aux opioïdes (vous avez besoin de prendre des opioïdes pour éviter les symptômes de sevrage);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir ou vous êtes en train d'accoucher;
- vous allaitez;
- vous prenez ou avez pris au cours des 2 dernières semaines un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), un médicament utilisé pour traiter la dépression;
- vous devez subir une chirurgie ou avez subi une chirurgie au cours des 24 dernières heures;
- vous avez des troubles rénaux graves;
- vous présentez une grave dépression du système nerveux central (SNC) (ralentissement du système nerveux);
- vous avez besoin de recevoir TARGIN par voie rectale; TARGIN ne peut être pris que par voie orale.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TARGIN, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous êtes atteint de troubles rénaux, hépatiques ou pulmonaires;
- si vous êtes atteint d'un trouble cardiaque;
- si votre tension artérielle est basse;
- si vous souffrez d'apnée du sommeil (un trouble du sommeil qui cause des arrêts respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil);
- si vous avez des antécédents d'abus de drogues illicites, de médicaments d'ordonnance ou d'alcool;
- si vous avez des problèmes au niveau de la thyroïde, des glandes surrénales ou de la prostate;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de troubles de l'humeur (comme la dépression ou l'anxiété), d'hallucinations ou d'autres problèmes de santé mentale;
- si vous souffrez de migraines;
- si vous planifiez une grossesse;
- si vous avez l'intention d'allaiter;

- si vous êtes atteint d'un cancer;
- si vous avez une maladie qui vous a rendu faible ou fragile;
- si vous avez des troubles des canaux biliaires ou de la vésicule biliaire;
- si vous avez de la difficulté à uriner;
- si on vous a dit que vous présentez une « tolérance aux opioïdes ». Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des doutes.

Autres mises en garde

La prise de TARGIN peut causer les effets secondaires graves suivants :

- **Trouble de la glande surrénale :** Il est possible qu'un trouble de la glande surrénale, appelé *insuffisance surrénalienne*, survienne. Dans un tel cas, la glande surrénale ne produit pas certaines hormones en quantité suffisante. Vous pourriez présenter des symptômes comme les suivants :
  - nausées, vomissements;
  - sensation de fatigue, faiblesse ou étourdissement;
  - diminution de l'appétit.

  Vous êtes plus susceptible de présenter des troubles de la glande surrénale si vous prenez des opioïdes depuis plus d'un mois. Votre professionnel de la santé peut faire des examens, vous donner un autre médicament et cesser graduellement votre traitement par TARGIN.

- **Toxicité sérotoninergique (aussi appelée *syndrome sérotoninergique*) :** TARGIN peut entraîner un syndrome sérotoninergique, maladie rare qui peut mettre la vie en danger. Il peut causer d'importants changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. L'apparition d'un syndrome sérotoninergique est possible si vous prenez TARGIN en même temps que certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

  Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont les suivants, entre autres :
  - fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
  - tremblements musculaires, secousses musculaires, contractions ou raideurs musculaires, hyperréflectivité (accentuation exagérée des réflexes), perte de la coordination;
  - fréquence cardiaque rapide, variations de la tension artérielle;
  - confusion, agitation, hallucinations, changements de l'humeur, inconscience et coma.

- **Apnée du sommeil :** Les opioïdes peuvent causer un problème appelé *apnée du sommeil* (interruption intermittente de la respiration ou respiration superficielle pendant le sommeil). Si vous avez des antécédents d'apnée du sommeil ou si quelqu'un remarque que vous cessez de respirer de temps en temps pendant votre sommeil, informez-en votre professionnel de la santé.

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Dépendance ou tolérance aux opioïdes et toxicomanie : Comme tous les opioïdes, TARGIN peut entraîner une dépendance psychologique et physique s'il est pris de façon prolongée. Le chlorhydrate d'oxycodone peut également entraîner une toxicomanie. Il y a d'importantes différences entre la dépendance physique, la tolérance et la toxicomanie. Si vous prenez un

opioïde de façon prolongée, vous pourriez devenir tolérant à ce médicament, ce qui signifie qu'avec le temps, une dose plus élevée peut être nécessaire pour obtenir le même degré d'analgésie. Il est important de discuter avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions ou des préoccupations à propos de la toxicomanie, de la dépendance physique ou de la tolérance. Votre professionnel de la santé devrait faire preuve du même degré de prudence que pour les autres opioïdes pris par voie orale quand il vous prescrit et administre TARGIN. L'utilisation à long terme de ces médicaments n'est pas recommandée.

Grossesse, allaitement, travail et accouchement : N'utilisez pas TARGIN si vous êtes enceinte, si vous allaitez, pendant le travail ou pendant l'accouchement. Votre bébé peut absorber les opioïdes par le lait maternel ou pendant qu'il se trouve dans l'utérus. TARGIN peut alors entraîner des troubles respiratoires dangereux pour la vie de votre bébé à naître ou de votre bébé nourri au sein. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez TARGIN, vous devez immédiatement en informer votre professionnel de la santé.

Si vous êtes enceinte et que vous prenez TARGIN, il est important de ne pas arrêter brusquement la prise de ce médicament. Si vous le faites, vous risquez de faire une fausse couche ou de mettre au monde un bébé mort-né. Votre professionnel de la santé surveillera votre état et vous guidera sur la façon d'arrêter lentement de prendre TARGIN. Vous pourriez ainsi éviter des lésions graves à votre bébé à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Abstenez-vous d'exécuter des tâches exigeant une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets de TARGIN sur vous. TARGIN peut avoir l'un ou l'autre des effets suivants :

- somnolence;
- étourdissements;
- sensation de tête légère.

Ces effets surviennent habituellement après la première dose et lorsque la dose est augmentée.

Fonction sexuelle et reproduction : L'utilisation d'opioïdes sur une longue période peut faire baisser le taux des hormones sexuelles. Elle peut aussi entraîner une baisse de la libido (désir sexuel), une dysfonction érectile et l'infertilité.

Douleur aggravée : La prise d'opioïdes contre la douleur peut parfois avoir l'effet non recherché d'aggraver votre douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes) même si votre dose d'opioïdes est restée inchangée ou a été augmentée. Cela peut aussi inclure des sensations de douleur à de nouveaux endroits sur votre corps ou des sensations de douleur en lien avec quelque chose qui ne ferait habituellement pas mal, p. ex., une douleur associée au contact des vêtements sur votre peau. Si vous observez un tel changement de votre douleur pendant votre traitement par TARGIN, informez-en votre professionnel de la santé.

Dépistages et examens : Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement votre état de santé à la recherche de signes :

- de mésusage et d'abus;
- d'apnée du sommeil (un trouble du sommeil qui cause des arrêts respiratoires ou une respiration superficielle pendant le sommeil);
- de dépression respiratoire et sédation (p. ex., respiration lente, superficielle ou faible).

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation de TARGIN avec les médicaments suivants peut causer des effets secondaires graves, y compris des troubles respiratoires pouvant causer la mort :

- l'alcool, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance qui contiennent de l'alcool. Vous NE devez PAS consommer d'alcool pendant que vous prenez TARGIN. Cela pourrait entraîner :
  - de la somnolence;
  - une dépression respiratoire;
  - une respiration anormalement lente ou faible;
  - des effets secondaires graves; ou
  - une surdose mortelle.
- les antidépresseurs, utilisés pour traiter la dépression (p. ex., les antidépresseurs tricycliques, les antidépresseurs polycycliques, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS], les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN] et le millepertuis);
- les antiémétiques, utilisés pour prévenir les nausées ou les vomissements;
- les antiépileptiques, utilisés pour prévenir et maîtriser les crises convulsives (p. ex., la carbamazépine, la phénytoïne et les gabapentinoïdes, comme la prégabaline);
- les antihistaminiques, utilisés contre les allergies;
- les bêtabloquants, utilisés pour réduire la tension artérielle;
- les anesthésiques généraux, utilisés pendant une chirurgie;
- les médicaments utilisés pour aider à dormir ou à réduire l'anxiété (p. ex., les benzodiazépines, les somnifères, les sédatifs et les hypnotiques);
- les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux ou affectifs (p. ex., les phénothiazines, les neuroleptiques, les antipsychotiques et les anxiolytiques);
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), utilisés pour traiter la dépression. NE prenez PAS TARGIN si vous prenez un IMAO ou dans les 14 jours suivant la prise d'un IMAO;
- les relaxants musculaires, utilisés pour traiter les spasmes musculaires et les maux de dos (p. ex., le baclofène);
- d'autres opioïdes utilisés pour soulager la douleur (p. ex., la pentazocine, la nalbuphine, le butorphanol et la buprénorphine).

Les produits ci-dessous pourraient aussi interagir avec TARGIN :

- les antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., l'érythromycine, la clarithromycine et la rifampine);
- les anticholinergiques, utilisés contre l'asthme, l'incontinence urinaire, les crampes d'estomac et les spasmes musculaires;
- les anticoagulants, utilisés pour prévenir ou traiter les caillots sanguins (p. ex., la warfarine et Coumadin);
- les antifongiques, utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex., le kétoconazole et le voriconazole);

- les antirétroviraux, utilisés pour traiter le VIH/sida (p. ex., le ritonavir);
- les médicaments utilisés pour traiter les arythmies cardiaques (p. ex., l'amiodarone et la quinidine);
- les médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson;
- le jus de pamplemousse.

Comment TARGIN s'administre-t-il?

- Prenez TARGIN en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé.
- Les comprimés TARGIN sont conçus pour agir efficacement sur une période de 12 heures lorsqu'ils sont avalés entiers.
- TARGIN doit être pris par voie orale, par la bouche. NE prenez PAS TARGIN d'une autre manière, car cela peut accroître le risque d'apparition d'effets de sevrage graves.
- **Les comprimés TARGIN doivent être avalés entiers. Vous ne devez pas couper, briser, mâcher, dissoudre ou écraser les comprimés TARGIN avant de les avaler, car cela peut entraîner la libération et l'absorption d'une dose excessive d'oxycodone, ce qui peut vous faire beaucoup de tort.**
- TARGIN peut être pris avec ou sans nourriture.
- Prenez TARGIN avec une quantité suffisante de liquide (p. ex., de 4 à 6 onces d'eau) pour traiter la douleur et aider à diminuer la constipation.
- Il est possible que vous remarquiez la présence de comprimés dans vos selles lorsque vous prenez TARGIN. Cela ne doit pas vous préoccuper; votre corps a déjà absorbé le médicament.
- **Ne prenez pas la dose de 40/20 mg, ou une dose unique de 80/40 mg ou plus de TARGIN, à moins que vous tolériez les opioïdes. Votre professionnel de la santé vous indiquera lorsque vous devenez tolérant aux opioïdes avec une certaine dose de TARGIN.**

Dose habituelle

La dose prescrite est personnalisée. Assurez-vous de suivre à la lettre les directives de votre professionnel de la santé quant à la posologie. N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre professionnel de la santé. Des doses plus élevées peuvent entraîner plus d'effets indésirables et un risque accru de surdose.

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. **La dose quotidienne maximale de TARGIN doit être limitée à 80/40 mg par jour ou à 40/20 mg toutes les 12 heures.** Si vous avez besoin d'une dose plus forte, votre professionnel de la santé peut vous prescrire une préparation supplémentaire d'oxycodone qui ne contient pas de naloxone.

Réévaluez votre douleur régulièrement avec votre professionnel de la santé pour déterminer si vous avez toujours besoin de TARGIN. Assurez-vous d'utiliser TARGIN seulement pour le problème pour lequel il a été prescrit.

Si votre douleur augmente, ou si d'autres problèmes se manifestent parce que vous prenez TARGIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Interruption de la prise du médicament

Il ne faut pas arrêter soudainement la prise de TARGIN si vous le prenez depuis plus de

quelques jours.

Votre professionnel de la santé vous suivra et vous guidera sur la façon de cesser graduellement la prise de TARGIN. Vous devez le faire lentement pour éviter des symptômes incommodants, comme :

- des courbatures;
- la diarrhée;
- la chair de poule;
- la perte d'appétit;
- des nausées;
- une sensation de nervosité ou d'agitation;
- un écoulement nasal;
- des éternuements;
- des tremblements ou des frissons;
- des crampes d'estomac;
- une fréquence cardiaque rapide (tachycardie);
- des troubles du sommeil;
- une augmentation inhabituelle de la transpiration;
- des palpitations cardiaques;
- une fièvre inexpliquée;
- une faiblesse;
- des bâillements.

Quand vous réduisez ou cessez la prise d'opioïdes, votre corps perd l'habitude de ces médicaments. Si vous reprenez le traitement, il faut le faire avec la dose la plus faible. Une surdose pourrait survenir si vous repreniez le traitement avec la dernière dose prise avant la réduction graduelle de TARGIN.

Renouvellement des ordonnances de TARGIN

Une nouvelle ordonnance écrite est exigée de votre professionnel de la santé chaque fois que vous avez besoin d'autres comprimés TARGIN. Il est donc important de communiquer avec votre professionnel de la santé avant que votre réserve actuelle soit épuisée.

Obtenez les ordonnances pour ce médicament seulement du professionnel de la santé responsable de votre traitement. N'en demandez pas à un autre professionnel de la santé, à moins que vous ayez changé de professionnel de la santé pour le traitement de votre douleur.

Surdose

Les signes de surdose pourraient comprendre :

- de la confusion;
- des étourdissements;
- une somnolence extrême;
- une respiration inhabituellement lente ou faible;
- une contraction ou une dilatation des pupilles;
- des muscles mous ou un faible tonus musculaire;
- une peau froide et moite;
- un rythme cardiaque lent;
- une tension artérielle basse;

- une faiblesse, des crampes ou des douleurs musculaires;
- un arrêt cardiaque (arrêt soudain des battements du cœur).

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de TARGIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Il est important de ne manquer aucune dose. Si vous oubliez d'en prendre une, prenez la dose suivante à l'heure prévue. Vous devez toujours essayer de reprendre l'horaire habituel (p. ex., 8 h et 20 h). Si vous oubliez de prendre plusieurs doses d'affilée, parlez à votre professionnel de la santé avant de reprendre le traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TARGIN?

Lorsque vous prenez TARGIN, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires :
- nausées et/ou vomissements;
- constipation;
- diarrhée;
- transpiration;
- fatigue;
- maux de tête;
- étourdissements;
- faible libido, impuissance (dysfonction érectile), infertilité.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Communiquez avec votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
RARE			
Réaction allergique : éruption cutanée (démangeaisons, rougeurs, douleurs et irritation ou enflure de la peau), urticaire (apparition soudaine de petites bosses rouge pâle ou de papules sur la peau), enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, dysphagie (difficultés à avaler) ou dyspnée (difficulté à respirer).			✓
Occlusion intestinale (fécalome) : douleur abdominale, constipation grave, nausées.			✓
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier : palpitations cardiaques.		✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement ou sensation de tête légère.	✓		
Surdose : hallucinations, confusion, incapacité de marcher normalement, respiration lente ou faible, somnolence extrême, sédation, étourdissements, muscles mous/faible tonus musculaire ou peau froide et moite.			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			✓
Toxicité sérotoninergique (aussi appelée *syndrome sérotoninergique*) : réaction pouvant causer une sensation d'agitation ou de nervosité, des bouffées vasomotrices, des			✓

contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire.			
Sevrage : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, peau froide et moite, courbatures, perte d'appétit ou transpiration.		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles de la glande surrénale : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, étourdissements ou tension artérielle basse.			✓
Apnée du sommeil : arrêt de la respiration pendant de courtes périodes au cours d'une nuit normale de sommeil.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez les comprimés TARGIN à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), dans un endroit sec, à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité.
- Veuillez conserver toute quantité inutilisée ou périmée de TARGIN dans un endroit sûr pour prévenir le vol, le mésusage ou une exposition accidentelle.
- Conservez TARGIN sous clé et hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux

de compagnie.
- Ne prenez jamais de médicaments devant des enfants, car ils pourraient essayer de vous imiter. Une ingestion accidentelle chez un enfant est dangereuse et peut entraîner la mort. En cas d'ingestion accidentelle de TARGIN par un enfant, obtenez immédiatement une aide d'urgence.

Élimination : Ne jetez jamais TARGIN dans les ordures ménagères, car des enfants et des animaux de compagnie pourraient le trouver. Pour que le médicament soit éliminé de façon sécuritaire, il doit être rapporté à une pharmacie.

Pour en savoir plus sur TARGIN :
- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (http://www.purdue.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-387-4501.

Le présent dépliant a été rédigé par Purdue Pharma.

Dernière révision : 08 janvier 2024

TARGIN® est une marque de commerce de Purdue Pharma.